

---

ANNALES  
DE  
L'INSTITUT PASTEUR

---

Mémoire publié à l'occasion du jubilé de E. Metchnikoff.

---

**SUR LA DIGESTION INTRACELLULAIRE  
CHEZ LES PROTOZOAIRES  
(LA CIRCULATION DES VACUOLES DIGESTIVES)**

par S. METALNIKOV

(Laboratoire Biologique de Petrograd.)

(Avec les Planches VIII et IX.)

I

Au cours de la digestion intracellulaire, comme on le sait, la cellule vivante englobe différentes matières nutritives et les digère à l'intérieur des cavités microscopiques, que l'on désigne sous le nom de vacuoles digestives. Ces vacuoles se forment à l'extrémité du pharynx de l'infusoire et circulent ensuite plus ou moins longtemps dans le protoplasme.

Ainsi que je l'ai montré dans un travail précédent (1), cette circulation des vacuoles dépend en grande partie du contenu des vacuoles. Les vacuoles renfermant des matières nutritives, des bactéries et des granules de blanc ou de jaune d'œuf, circulent 2 à 4 fois plus longtemps que les vacuoles renfermant des matières n'ayant pas de valeur nutritive (carmin, sépia, alumine, etc.).

(1) S. METALNIKOV, Contribution à l'étude de la digestion intracellulaire chez les Protozoaires. *Arch. de Zool. expér.*, 5<sup>e</sup> série, t. IX, 1911-12.

Le tableau ci-dessous présente les résultats comparatifs des expériences au cours desquelles les infusoires ont été nourris de matières nutritives et de matières n'ayant pas de valeur nutritive. La durée de la circulation des vacuoles a été déterminée de la manière suivante : les infusoires sont placés dans un verre de montre contenant l'émulsion de la matière à étudier; après un séjour de 3 à 5 minutes dans l'émulsion, lorsqu'il s'est formé une ou deux vacuoles, on place un certain nombre d'infusoires dans une goutte pendante d'une infusion de foin fraîche; dans ces conditions, la formation de vacuoles s'arrête et on peut observer la circulation des vacuoles du commencement jusqu'à la fin, c'est-à-dire jusqu'au moment où elles sont rejetées du corps de l'infusoire. On peut, dans ce cas, non seulement suivre facilement la voie parcourue par les vacuoles, mais déterminer aussi le temps qu'il faut à la vacuole pour parcourir ce trajet.

**Durée de la circulation de diverses matières dans le corps  
de l'Infusoire.**

	CULTURE A.	CULTURE B.
	—	—
Jaune d'œuf . . . . .	2 h. 44 m. 2 h. 23 m.	2 h. 20 m. 3 h.
Blanc d'œuf. . . . .	2 h. 50 m. 2 h. 45 m.	3 h. 5 m. 3 h. 20 m.
Lait. . . . .	1 h. 38 m. 1 h. 47 m.	2 h. 58 m. 3 h. 40 m.
Bactéries (B. coli) . . . . .	3 h. 2 h. 36 m.	4 h. 2 m. 4 h.
Alumine. . . . .	45 m. 38 m.	27 m. 48 m.
Carmin . . . . .	57 m. 56 m.	46 m. 50 m.
Soufre . . . . .	16 m. 23 m.	22 m. 13 m.
Sépia. . . . .	1 h. 10 m. 1 h. 58 m.	1 h. 20 m. 1 h. 8 m.

Ces expériences, reproduites plusieurs fois par moi et par M. M. Galadjier, ont donné toujours les mêmes résultats. Elles montrent ainsi, d'une manière indubitable, que la circulation des vacuoles est réglée par la cellule comme si cette cellule avait en vue des fins utiles.

Les matières utiles qui sont bien digérées, comme l'albu-

mine et les bactéries, restent dans le corps de l'infusoire durant plusieurs heures, jusqu'à leur digestion complète, tandis que les matières qui ne sont pas utiles restent dans le corps de l'infusoire 50, 40 minutes et même moins. Il est intéressant d'indiquer que les matières colorantes (carmin, sépia), qui contiennent probablement des matières albuminoïdes, restent dans le corps de l'infusoire 60 minutes et plus, tandis que les matières complètement indigestes, comme l'alumine, le soufre, le verre, ne restent que 30, 20 et même 15 minutes.

On peut comparer ce phénomène à la diarrhée chez les animaux supérieurs, chez lesquels, comme on le sait, l'introduction dans l'intestin des matières qui ne sont pas digérées, ou de matières nuisibles, provoque un mouvement péristaltique accentué de l'intestin et une élimination plus rapide, hors de l'intestin, des matières nuisibles et même indifférentes. Le même but est atteint chez les unicellulaires par le mouvement des vacuoles digestives et leur expulsion plus rapide hors du protoplasme.

Si la circulation des vacuoles digestives dans la cellule est provoquée par le mouvement du protoplasme, on peut se demander par quel mécanisme est réglée leur circulation. Pourquoi se meuvent-elles dans un cas plus vite et dans d'autres cas plus lentement? Pourquoi certaines vacuoles parcourent-elles le trajet, du pharynx jusqu'à l'ouverture par laquelle elles sont rejetées, en plusieurs heures, tandis que d'autres font le même trajet en 15 à 20 minutes?

Pour élucider ces questions, j'ai fait une série d'expériences.

## II

Il fallait tout d'abord reconnaître comment se meuvent les vacuoles. Il fallait voir si les vacuoles se meuvent dans le protoplasme toujours suivant la même voie, ou si la voie dépend de la matière remplissant les vacuoles. La voie parcourue par les vacuoles digestives dans le corps des *Paramœcium* a été décrite d'une manière détaillée par Nirenstein (1) et ensuite par moi.

(1) E. NIRENSTEIN, Beiträge zur Ernährungs-Physiologie der Protisten. Z. f. allg. Physiol., Bd V.



La figure 1, ci-dessous, représente cette voie. La vacuole digestive se sépare du pharynx, descend d'abord, puis remonte. Avant d'atteindre le noyau, qui se trouve, comme on le sait, au milieu du corps chez les *Paramœcium*, la vacuole descend de

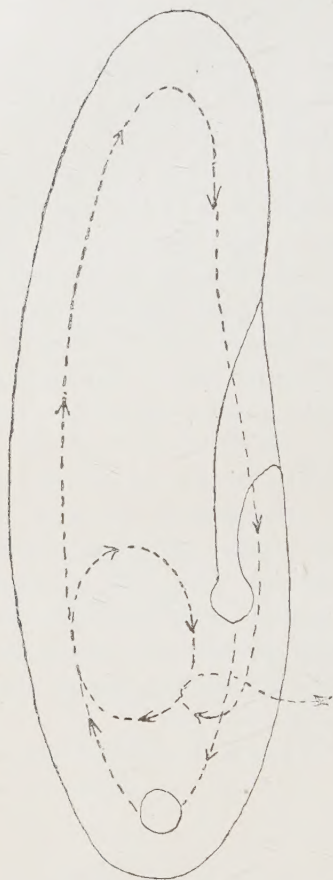


FIG. 1. — Trajet parcouru par les vacuoles digestives, chez des paramécies.

nouveau. La vacuole parcourt ainsi un petit cercle dans la partie du corps qui se trouve sous le noyau. Il faut noter que cette voie ne présente pas toujours un cercle régulier, comme nous le voyons sur la figure. Dans beaucoup de cas, la vacuole se meut en ligne directe du haut en bas et du bas en haut. Le mouvement n'est pas régulier : tantôt la vacuole se meut rapidement, tantôt lentement. Parfois elle s'arrête tout à fait. Après avoir séjourné quelque temps dans la partie qui se trouve sous le noyau, la vacuole commence à monter, s'élève au-dessus du noyau et atteint la partie extrême antérieure de l'infusoire, puis elle descend de nouveau, passe de l'autre côté du noyau, s'approche et est rejetée par l'infusoire.

Tel est le trajet parcouru par la vacuole lorsqu'elle renferme une matière nutritive : granules de jaune ou de blanc d'œuf ou bien bactéries. Il faut encore indiquer que la même vacuole tourne autour du noyau non seulement une fois, mais deux, trois et quatre fois.

Il est intéressant de noter que le mouvement des vacuoles dans le corps de l'infusoire, leurs arrêts à des endroits déterminés et la durée de leur séjour dans le corps de l'infusoire, du commencement de leur formation jusqu'à leur expulsion, sont très variables; les choses se passent comme si chaque

vacuole avait son individualité. Certaines vacuoles circulent plus vite, d'autres plus lentement et quelquefois s'arrêtent en divers endroits, pour un temps plus ou moins long; certaines vacuoles parcourent tout le trajet en 20 à 30 minutes, tandis que d'autres séjournent dans le corps de l'infusoire de 3 à 4 heures.

#### CIRCULATION DES VACUOLES RENFERMANT DES MATIÈRES NUTRITIVES.

EXPÉRIENCE I. — A 10 h. 30 minutes, on a donné au *Paramœcium* du jaune d'œuf; 5 minutes après, lorsqu'il s'est formé 3 vacuoles, les infusoires ont été transportés dans une infusion de foin fraîche. La circulation des vacuoles a été observée sous le microscope; elle est présentée planche VIII, figure 1.

- 11 h. 30 m., commencement de l'expérience.
- 11 h. 35 m., formation de 3 vacuoles.
- 2 h. 28 m., 1 vacuole a été rejetée.
- 2 h., 2 vacuoles ont été rejetées.
- 2 h. 40 m., 3 vacuoles ont été rejetées.

On a fait des expériences analogues en se servant d'autres matières nutritives.

EXPÉRIENCE II. — Les infusoires ont reçu comme nourriture des *bactéries Sarcina*; 5 minutes après, lorsqu'il s'est formé plusieurs vacuoles, les infusoires ont été transportés dans une infusion de foin fraîche.

- 4 h., commencement de l'expérience.
- 4 h. 5 m., formation de 2 vacuoles.
- 6 h. 50 m., 1 vacuole est rejetée.
- 7 h. 5 m., 2 vacuoles sont rejetées.

Les vacuoles ont ainsi circulé pendant 3 heures. Le trajet qu'elles ont fait est à peu près le même que dans les expériences avec le jaune d'œuf.

EXPÉRIENCE III. — Dans cette série, des *bactéries* différentes ont servi de nourriture.

- 12 h. 56 m., commencement de l'expérience.
- 1 h., formation de 2 vacuoles.
- 3 h. 2 m., 1 vacuole est rejetée.
- 3 h. 30 m., 2 vacuoles sont rejetées.

Une vacuole a ainsi circulé pendant 2 h. 6 minutes et l'autre durant 2 h. 32 minutes.

Le trajet que ces vacuoles ont fait a été à peu près le même que dans les expériences avec le jaune d'œuf (un petit cercle dans la partie du corps de l'infusoire située sous le noyau et un grand cercle).

CIRCULATION DES VACUOLES RENFERMANT DES MATIÈRES  
N'AYANT PAS DE VALEUR NUTRITIVE.

EXPÉRIENCE IV. — Dans cette série les infusoires ont été nourris de *bleu de Prusse*.

5 minutes après le commencement de l'expérience, lorsqu'il s'est formé plusieurs vacuoles, les infusoires ont été transportés dans une infusion de foin fraîche. Il faut noter que, lorsque les infusoires sont nourris de couleurs d'aquarelle, il se forme de grandes vacuoles dont les dimensions sont plusieurs fois celles des vacuoles normales. Mais les grandes parties de ces vacuoles ne montent pas ordinairement au-dessus du noyau, elles restent toujours en bas et sont rejetées peu de temps après leur formation. Parfois cette expulsion se fait par parties. Une moitié de la vacuole est rejetée d'abord, ensuite la deuxième moitié (planche VIII, fig. 2). J'ai fait des expériences analogues avec d'autres couleurs d'aquarelle. Certaines couleurs, par exemple, la couleur verte, sont très toxiques. Les infusoires les englobent, forment des vacuoles et périssent ensuite assez rapidement. D'autres matières colorantes (sépie, encre de Chine, etc.), au contraire, ne sont pas toxiques et circulent bien dans le corps de l'infusoire; mais, de même que le bleu de Prusse, elles restent peu de temps dans le corps de l'infusoire.

EXPÉRIENCE V. — Les infusoires ont été gardés pendant 3 minutes dans une émulsion de *sépie* d'aquarelle et transportés ensuite, après la formation de 1 vacuole, dans une infusion de foin fraîche (planche VIII, fig. 3).

11 h. 50 m., commencement de l'expérience.

11 h. 53 m., formation d'une vacuole.

12 h. 7 m., 1 vacuole est rejetée (17 minutes après le commencement de l'expérience).

Comme le montre la figure 4, la vacuole digestive n'a pas pénétré dans la partie antérieure de la cellule, elle est rejetée au bout de peu de temps.

En se basant sur ces observations, on pourrait conclure que les vacuoles renfermant des matières colorantes ne montent pas dans la partie de la cellule qui se trouve au-dessus du noyau, ce qui a comme suite le fait que les vacuoles sont si tôt rejetées du corps de l'infusoire. Mais cette conclusion n'est pas conforme à la réalité.

Dans les cas où les infusoires sont nourris d'autres matières colorantes et de matières qui n'ont pas de valeur nutritive, les vacuoles circulent très bien autour du noyau et montent dans la partie qui se trouve au-dessus du noyau, comme cela a été constaté dans les expériences où les infusoires ont été nourris de jaune d'œuf et de bactéries.



EXPÉRIENCE VI. — Les infusoires ont été placés dans une émulsion d'alumine; après la formation de 2 à 3 vacuoles ils ont été transportés dans une infusion de foin fraîche (planche IX, fig. 4).

- |              |  |
|--------------|--|
| 12 h. 23 m., | commencement de l'expérience.                                |
| 12 h. 30 m., | 4 vacuoles se sont formées.                                  |
| 12 h. 50 m., | 1 vacuole a été rejetée (23 minutes après la formation).     |
| 1 h.,        | 2 vacuoles ont été rejetées (38 minutes après la formation). |
| 1 h. 3 m.,   | 3 vacuoles ont été rejetées (38 minutes après la formation). |
| 1 h. 7 m.,   | 4 vacuoles ont été rejetées (42 minutes après la formation). |

Il suit de ces expériences que les vacuoles d'alumine circulent dans le corps de l'infusoire de la même manière que les vacuoles renfermant des matières nutritives, c'est-à-dire qu'elles parcourent la même longue voie autour du noyau.

Dans d'autres expériences que je ne cite pas ici, les vacuoles d'alumine ont circulé encore plus vite, leur expulsion du corps de l'infusoire avait lieu 15, 20, 25 minutes après leur formation. Il était de même lorsque les infusoires furent nourris de carmin, d'encre de Chine, de charbon et d'autres matières n'ayant pas de valeur nutritive.

Les vacuoles renfermant du carmin ou de l'encre de Chine circulaient dans le corps de l'infusoire plus longtemps que les vacuoles d'alumine, mais elles ne restèrent pas dans le corps de l'infusoire aussi longtemps que les vacuoles renfermant du jaune d'œuf ou des bactéries.

A ce point de vue, les expériences dans lesquelles les infusoires furent nourris d'amidon et d'amidon iodé, présentent un intérêt particulier.

Les infusoires englobent volontiers de l'amidon et les vacuoles renfermant de l'amidon circulent dans le corps des infusoires durant 2 heures, tandis que l'amidon iodé est rejeté 15 à 25 minutes après son englobement.

Il suit de ces expériences d'une manière indubitable que dans les cas où une matière quelconque est englobée et se trouve dans une vacuole les infusoires peuvent distinguer une matière utile d'une matière indifférente ou nuisible.

Tandis que les matières utiles restent dans le corps de l'infusoire et y circulent durant des heures, les matières indifférentes ou nuisibles sont rejetées très vite du corps de l'infusoire. Si les vacuoles circulent longtemps, elles font, comme nous l'avons vu plus haut, la longue voie autour du noyau

une ou plusieurs fois. Il faut encore ajouter que ces vacuoles s'arrêtent à divers endroits du corps de l'infusoire.

Les vacuoles renfermant des matières colorantes ou des matières n'ayant pas de valeur nutritive ne circulent que rarement autour du noyau, elles sont pour la plupart rejetées aussitôt après leur formation.

Les vacuoles de cette catégorie qui circulent autour du noyau (vacuoles d'alumine, de carmin, etc.) se meuvent avec beaucoup plus de rapidité que les vacuoles renfermant des matières nutritives. Si nous avons ici affaire à un phénomène qui se répète régulièrement, il montre que la vitesse du mouvement des vacuoles dépend dans une certaine mesure du contenu de la vacuole. Les vacuoles renfermant des matières ayant une valeur nutritive se déplacent plus lentement que les vacuoles renfermant des matières n'ayant pas de valeur nutritive.

A ce point de vue un intérêt particulier s'attache aux expériences dans lesquelles les infusoires ont été nourris de différentes matières, où il se formait simultanément des vacuoles renfermant des matières nutritives et des vacuoles renfermant des matières n'ayant pas de valeur nutritive.

#### CIRCULATION DES VACUOLES RENFERMANT DES MATIÈRES DIFFÉRENTES.

EXPÉRIENCE VII. — A 3 h. 5 minutes des infusoires sont placés dans une émulsion de blanc d'œuf coloré de rouge du Congo; 5 minutes après, lorsqu'il s'est formé 2 vacuoles (planche IX, fig. 5), les infusoires sont transportés d'abord dans une infusion fraîche de foin et puis dans une émulsion d'alumine. A 3 h. 15 minutes, lorsque deux vacuoles d'alumine se sont formées, les infusoires sont de nouveau transportés dans une goutte d'infusion de foin fraîche. La circulation des vacuoles a été ensuite observée sous le microscope, leur position a été notée toutes les cinq minutes. Les vacuoles d'alumine sont marquées par des points bleus, les vacuoles de blanc d'œuf par des points rouges.

La figure 5 (pl. IX) présente le déplacement des vacuoles d'alumine et de blanc d'œuf.

A 3 h. 15 minutes toutes les vacuoles se trouvent dans la partie inférieure de l'infusoire, on voit que les vacuoles de blanc d'œuf qui se sont formées plus tôt se trouvent en avant. A 3 h. 20 minutes toutes les vacuoles se sont déplacées vers le milieu de l'infusoire, elles se trouvent au niveau du noyau, et les vacuoles d'alumine commencent à devancer peu à peu les vacuoles de blanc d'œuf. A 3 h. 25 minutes les deux vacuoles d'alumine ont déjà devancé une vacuole renfermant du blanc d'œuf. Observant sous le microscope cette course de vacuoles, j'ai vu comment la vacuole d'alumine



s'approche de la vacuole renfermant du blanc d'œuf de telle manière que les deux vacuoles se touchent l'une l'autre. Un moment après la vacuole d'alumine s'avance rapidement et devance la vacuole renfermant du blanc d'œuf. A 3 h. 52 minutes, c'est-à-dire 42 minutes après l'introduction des infusoires dans l'émulsion d'alumine, la première vacuole d'alumine a été rejetée. A 4 heures, c'est-à-dire 50 minutes après, les deux vacuoles d'alumine ont été rejetées.

Les vacuoles renfermant du blanc d'œuf ont séjourné plus longtemps dans le corps de l'infusoire. La première vacuole a été rejetée à 5 h. 25 minutes, c'est-à-dire 2 h. 30 minutes après le placement des infusoires dans l'émulsion de blanc d'œuf; la deuxième vacuole n'a été rejetée que 3 heures après.

Des expériences analogues, dans lesquelles on s'est servi de différentes matières, ont été répétées plusieurs fois par moi et par M. M. Galadjier.

EXPÉRIENCE VIII. — A 4 h. 10 minutes, les infusoires ont reçu une émulsion de sarcines mélangée de rouge du Congo. Lorsque 2 vacuoles se furent formées, les infusoires ont été transportés dans une infusion de foin fraîche. A 7 h. 40 minutes, on a donné aux infusoires de l'alumine.

A 4 h. 10 minutes les infusoires ont reçu des bactéries. A 4 h. 20 minutes, ils ont été placés dans une émulsion d'alumine.

- |             |  |
|-------------|--|
| 6 h.,       | 1 vacuole d'alumine est rejetée (en 1 h. 20 m.).                   |
| 6 h. 10 m., | 2 vacuoles d'alumine sont rejetées (en 1 h. 30 m.).                |
| 6 h. 22 m., | 3 vacuoles d'alumine sont rejetées (en 1 h. 42 m.).                |
| 6 h. 34 m., | 1 vacuole renfermant des bactéries est rejetée (en 2 h. 44 m.).    |
| 7 h. 35 m., | 2 vacuoles renfermant des bactéries sont rejetées (en 3 h. 25 m.). |

EXPÉRIENCE IX. — A 10 h. 50 minutes, on a donné aux infusoires des levures; 5 minutes après 3 vacuoles se sont formées.

A 11 h., on a donné du bleu de Prusse, 4 vacuoles se sont formées.

La première vacuole de bleu de Prusse a été rejetée à 11 h. 23 minutes (en 23 minutes), la deuxième à 11 h. 24 minutes (en 24 minutes), la troisième à 11 h. 28 minutes (en 28 minutes), la quatrième à 11 h. 33 minutes (en 33 minutes).

La première vacuole renfermant des levures a été rejetée à 12 h. 13 minutes (en 1 h. 23 minutes), la deuxième à 12 h. 17 minutes (en 1 h. 27 minutes) et la dernière à 12 h. 24 minutes (en 1 h. 34 minutes).

De quatre vacuoles de bleu de Prusse, trois n'ont pas circulé autour du noyau et sont restées tout le temps dans la partie inférieure de la cellule, tandis que la quatrième a suivi dans son mouvement les vacuoles renfermant des levures et les a devancées de la même manière que les vacuoles d'alumine.

Toutes ces expériences montrent que les mouvements ainsi que le parcours des vacuoles dépendent du contenu de la cellule.

## III

Ces expériences soulèvent de grandes difficultés en ce qui concerne l'intelligence du mécanisme de la circulation des vacuoles digestives.

Suivant la doctrine courante la circulation des vacuoles s'explique par le fait que les vacuoles sont entraînées par le mouvement du protoplasme.

Mais comment peut-on expliquer dans ce cas le fait que les vacuoles se meuvent avec des vitesses différentes, qu'elles devancent les unes les autres, qu'elles s'arrêtent tandis que les vacuoles voisines continuent à circuler, qu'elles parcourent une ou plusieurs fois le même trajet. Comment concilier la vieille explication avec tous ces faits qui ne présentent pas de phénomènes accidentels et qui montrent qu'il existe un lien régulier entre la circulation des vacuoles et la nature de la matière renfermée dans la vacuole?

On pourrait supposer qu'il existe des courants différents du protoplasme se mouvant avec les vitesses différentes et que tout dépend de la position accidentelle de la vacuole : si cette dernière est entraînée par un courant ayant une vitesse plus grande, elle parcourt un trajet déterminé pendant un intervalle plus court.

Pour élucider toutes ces questions, il fallait tout d'abord déterminer comment se meut le protoplasme dans le corps de l'infusoire et s'il existe des courants différents se mouvant avec des vitesses différentes.

Vu le fait que les infusoires changent souvent de position et tournent autour de l'axe de leur corps, l'étude du mouvement du protoplasme présente de grandes difficultés.

On facilite l'observation en ajoutant au liquide dans lequel on étudie les infusoires des fibres de coton, ce qui gêne les infusoires dans leurs mouvements.

Le mouvement du protoplasme chez les Paramécies ne se fait pas d'une manière régulière. Parfois on ne constate aucun mouvement durant plusieurs minutes. Ensuite le protoplasme commence à se mouvoir. Je pensais d'abord qu'il existe un lien étroit entre le mouvement du protoplasme et la forma-

tion de nouvelles vacuoles à l'extrémité du pharynx; on pouvait supposer que, s'il y a bien une formation des vacuoles, le protoplasme se meut et que, s'il n'y a pas de formation des vacuoles, le protoplasme ne se meut pas.

Il y a des cas où j'ai pu constater ce lien. Mais j'ai vu ensuite qu'il n'existe pas ici de lien obligatoire. J'ai observé souvent

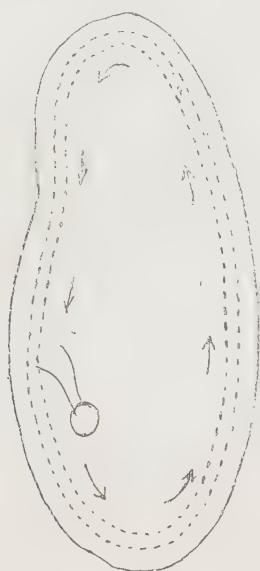


FIG. 2. — La circulation du protoplasme dans le corps de l'infusoire, lorsque l'orifice buccal se trouve à droite.

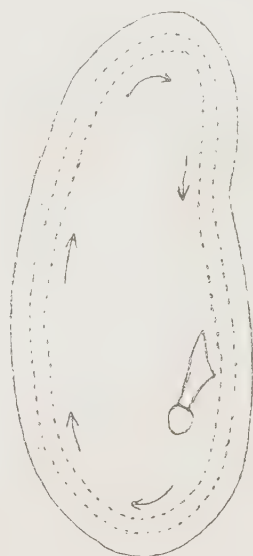


FIG. 3. — La circulation du protoplasme dans le corps de l'infusoire, lorsque l'orifice buccal se trouve à gauche.

le mouvement du protoplasme dans des cas où il n'y avait pas de formation de vacuoles.

Le trajet parcouru par le courant du protoplasme est toujours le même. Si le corps de l'infusoire est placé de telle manière que son orifice buccal se trouve à droite, le protoplasme se meut dans le sens du mouvement des aiguilles d'une montre (fig. 2). Si l'infusoire se retourne et que son orifice buccal se trouve à gauche, le mouvement du protoplasme a lieu en sens inverse (fig. 3). L'espace où ce mouvement a lieu est très limité.

Seule, une bande étroite du protoplasme qui longe la paroi



de la cellule est emportée par le courant protoplasmique. Les parties internes de la cellule ne prennent pas part à ce mouvement. Ici se trouvent des structures immobiles ou les organes constants de la cellule qui sont fixés dans des parties déterminées de la cellule. Au nombre de ces organes constants figurent le macro- et le micronucleus et aussi les vacuoles contractiles avec leurs canaux.

Tous ces organes, malgré qu'ils se trouvent dans un protoplasme demi-liquide, ont une position constante dans la cellule. Nous arrivons ainsi à la supposition *a priori* de l'existence d'un squelette interne, grâce auquel ces organes gardent une position fixe.

Si cette supposition est conforme à la réalité, l'espace dans lequel se meut le protoplasme demi-liquide doit être limité. En effet, ainsi que nous l'avons vu plus haut, le protoplasme se meut seulement dans la partie de la cellule qui touche la paroi de celle-ci, tandis que les parties intérieures de la cellule ne prennent pas part à ce mouvement. Je n'ai pas pu constater de courants divers se mouvant avec des vitesses différentes. Il fallait encore élucider le problème de savoir si les vacuoles digestives sont seulement entraînées par le protoplasme ou si elles circulent indépendamment du mouvement du protoplasme.

L'observation directe montre que les vacuoles se déplacent avec le protoplasme comme si elles étaient entraînées par ce dernier, mais à côté de ce phénomène il existe indubitablement un autre mécanisme qui joue un rôle dans la circulation des vacuoles. Il arrive souvent que la vacuole qui se déplace avec le protoplasme est rejetée en dehors du courant protoplasmique et reste immobile tandis que le courant du protoplasme continue à circuler. Peu de temps après, la vacuole est de nouveau déplacée, emportée par le courant protoplasmique et transportée à une certaine distance. Ce sont ces arrêts temporaires qui font qu'une vacuole se déplace plus rapidement qu'une autre, qu'une vacuole devance l'autre, comme je l'ai indiqué plus haut.

Ce qu'il y a de plus frappant dans tout cela est le fait que ces déplacements des vacuoles, leurs arrêts temporaires, puis leurs nouveaux déplacements ne présentent pas de phénomènes

accidentels, mais sont réglés par la cellule en vue de fins utiles.

Nous avons vu que les vacuoles renfermant des matières indifférentes et nuisibles se déplacent plus rapidement et sont rejetées plus vite, tandis que les matières utiles restent et circulent dans la cellule durant des heures.

Comment tout cela est-il réglé? Par quel mécanisme la cellule repousse et attire-t-elle les vacuoles digestives dans le courant du protoplasme, comment dirige-t-elle les mouvements de ces vacuoles? Nous ne pouvons pas malheureusement répondre à toutes ces questions. Il nous est impossible d'élucider ces problèmes, surtout parce que nous ne connaissons pas la structure interne de la cellule vivante, parce que nous ne connaissons pas les organes fixes et les mécanismes qui dirigent les mouvements des vacuoles contractées et la circulation du protoplasme lui-même.

#### INFLUENCE DES CONDITIONS EXTÉRIEURES SUR LE MOUVEMENT DES VACUOLES DIGESTIVES.

En étudiant le mouvement des vacuoles digestives chez divers infusoires, nous avons été frappé par la différence de la durée de la circulation des vacuoles chez des *Paramécies* provenant de cultures différentes. Tandis que, chez la culture A les vacuoles de carmin circulent 50 à 60 minutes, chez la culture B les mêmes vacuoles de carmin circulent en moyenne beaucoup plus longtemps.

Ces observations montrent que les mouvements des vacuoles dans le corps de l'infusoire dépendent, à ce qu'il paraît, non seulement du contenu de la vacuole, mais encore d'autres conditions. Nos expériences ont en effet montré que la température, la composition chimique du milieu, etc. ont une influence sur la circulation des vacuoles.

Les premières expériences dans cette direction ont été faites par M. M. Galadjier (1), puis j'ai fait moi-même des expériences analogues.

Comme il fallait s'y attendre, la température a une grande influence sur la circulation des vacuoles. Aux températures basses

(1) M. GALADJIER, Sur la nutrition des infusoires. *Bulletin du Laboratoire biologique de Petrograd*, vol. XII, 1912.

(au-dessous de 12°) de nouvelles vacuoles ne se forment et ne circulent qu'avec une extrême lenteur dans le corps de l'infusoire.

A la température ordinaire (18 à 19° C.), la formation des vacuoles marche plus vite, elles se meuvent aussi plus rapidement. A 30° la vitesse augmente encore. Le tableau ci-dessous résume les données concernant les vitesses de circulation des vacuoles digestives chez les *Paramécies* à des températures différentes.

	CULTURE A.		CULTURE B.		CULTURE C.	
	30° C.	18° C.	30° C.	18° C.	30° C.	18° C.
Carmin.	38 m.	54 m.	1 h. 5 m.	1 h. 20 m.	40 m.	1 h. 10 m.
Soudan.	20 m.	26 m.	26 m.	38 m.	18 m.	26 m.
Jaune d'œuf.	4 h. 42 m.	4 h. 20 m.	2 h. 5 m.	2 h. 15 m.	2 h. 34 m.	3 h. 6 m.
Bactéries.	1 h. 59 m.	2 h. 2 m.	2 h. 18 m.	2 h. 29 m.	2 h. 2 m.	2 h.

Nous ne citons que les chiffres moyens résultant de nombreuses expériences. Ces chiffres montrent que la vitesse de la circulation des vacuoles à 30° n'augmente considérablement que dans le cas où les vacuoles renferment des matières n'ayant pas de valeur nutritive, comme le carmin ou le soudan. — Dans le cas où les infusoires sont nourris de jaune d'œuf ou de bactéries, les vacuoles digestives circulent avec la même vitesse à 18° et à 30°. L'augmentation de la température n'influence pas évidemment la vitesse de la digestion du jaune d'œuf ou des bactéries.

Il est intéressant d'indiquer que les vacuoles renfermant la même matière se meuvent avec des vitesses différentes chez les cultures différentes. Tandis que, chez les infusoires provenant de la culture A, les vacuoles de carmin circulent à 18° durant 54 minutes, chez les infusoires de la culture B, elles circulent durant 1 h. 20 m., et chez les infusoires de la culture C durant 1 h. 18 m.



Ces observations montrent que la vitesse de la circulation des vacuoles dépend non seulement du contenu des vacuoles et de la température, mais encore d'autres conditions.

L'ensemble de ces autres conditions ne peut être présenté que par le milieu liquide dans lequel vivent les infusoires. Mes expériences antérieures ont déjà montré que la composition chimique du milieu dans lequel se trouvent les infusoires exerce une influence très forte sur l'englobement de différentes matières et la formation des vacuoles digestives.

Les acides et d'autres matières additionnés en doses minimes au milieu stimulent la formation des vacuoles.

Au contraire, les alcalis non seulement n'ont pas augmenté le nombre des vacuoles formées, mais ont gêné la formation des vacuoles.

M. M. Galadjier (1) a fait dans cette direction des expériences afin d'étudier l'influence de différentes matières sur la durée de la circulation des vacuoles.

L'expérience se faisait sur deux portions de la même culture de l'infusoire. Une portion était lavée et les infusoires étaient placés dans un milieu liquide additionné d'une quantité déterminée de la matière à étudier; l'autre portion, placée dans le même milieu non additionné d'autres matières, servait de témoin. On a déterminé soigneusement la durée de la circulation des vacuoles dans les cas où les infusoires étaient nourris de carmin, de sépia, de jaune d'œuf ou de bactéries. Ces expériences ont montré que l'addition de doses minimes des différents acides (acides acétique, chlorhydrique, azotique entre 1/80.000 à 1/160.000), accélère considérablement la circulation des vacuoles digestives.

Des doses plus fortes d'acide gênent, au contraire, la circulation des vacuoles. L'action des alcalis est moins prononcée, c'est pourquoi on s'est servi dans ces expériences de solutions plus fortes (1/8.000 et au-dessous). Contrairement aux acides les alcalis pris à des doses minimes ne stimulent pas la circulation des vacuoles. Des doses plus fortes ont une action un peu gênante.

#### INFLUENCE DES FACTEURS INTERNES SUR LA CIRCULATION DES VACUOLES.

Les expériences décrites plus haut montrent que la circulation des vacuoles et la durée de la circulation dépendent d'abord du contenu des vacuoles et ensuite des conditions extérieures, c'est-à-dire de la température, du milieu, etc.

(1) Les chiffres cités ici sont extraits du travail intéressant de M. M. Galadjier.

Si les facteurs extérieurs déterminaient à eux seuls la durée et la vitesse de la circulation des vacuoles, on aurait dû obtenir les mêmes résultats dans tous les cas où les infusoires sont nourris de la même matière et où toutes les autres conditions extérieures restent les mêmes; dans tous ces cas les vacuoles devraient parcourir le même trajet, et la durée de la circulation devrait rester la même.

Mais on n'obtient jamais de pareils résultats identiques. Les infusoires provenant de cultures *A* et *B*, placés dans le même milieu et nourris de la même émulsion de carmin et de sépia présentent des différences au point de vue de la circulation du protoplasme (Cf. le tableau de la page 428).

Ces expériences, montrent déjà que la circulation des vacuoles dépend, à ce qu'il semble, non seulement du contenu des vacuoles, mais aussi des facteurs internes, propres aux infusoires de chaque culture.

Les expériences suivantes plaident aussi en faveur du rôle de ce facteur interne.

Le 10 janvier, j'ai versé, dans un vase renfermant des infusoires de la culture *A*, une émulsion de carmin.

J'ai déterminé en même temps la vitesse de la circulation des vacuoles de carmin.

J'ai obtenu les résultats suivants :

1 <sup>er</sup> infusoire . . . . .	1 h. 10 m.
2 <sup>e</sup> infusoire . . . . .	1 h. 20 m.
3 <sup>e</sup> infusoire . . . . .	1 h. 32 m.
4 <sup>e</sup> infusoire . . . . .	1 h. 5 m.
5 <sup>e</sup> infusoire . . . . .	1 h. 23 m.

Le 15 janvier, j'ai pris, à l'aide d'une pipette capillaire, plusieurs infusoires du vase renfermant du carmin, où les infusoires ont séjourné cinq jours. Les infusoires repêchés ont été transportés dans une infusion de foin fraîche. Une heure après, lorsque toutes ces vacuoles de carmin ont été rejetées, j'ai ajouté du carmin frais. Trois à quatre minutes plus tard, après formation de deux à trois nouvelles vacuoles renfermant du carmin, j'ai transporté de nouveau les infusoires dans une infusion fraîche de foin pour observer les vacuoles sous le microscope. Cette fois, j'ai obtenu les résultats suivants :

1 <sup>er</sup> infusoire . . . . .	25 minutes.
2 <sup>e</sup> infusoire . . . . .	28 minutes.
3 <sup>e</sup> infusoire . . . . .	23 minutes.
4 <sup>e</sup> infusoire . . . . .	33 minutes.
5 <sup>e</sup> infusoire . . . . .	30 minutes.

J'ai fait des expériences analogues en me servant de sépia. Le 15 janvier, j'ai obtenu les résultats suivants :

1 <sup>er</sup> infusoire . . . . .	1 h. 15 m.
2 <sup>e</sup> infusoire . . . . .	1 h. 18 m.
3 <sup>e</sup> infusoire . . . . .	1 h. 30 m.
4 <sup>e</sup> infusoire . . . . .	1 h. 40 m.
5 <sup>e</sup> infusoire . . . . .	1 h. 22 m.

Les infusoires ont été gardés ensuite sous une émulsion de sépia, durant une semaine. Le 22 janvier, j'ai, de nouveau, déterminé la vitesse de circulation des vacuoles. J'ai obtenu les résultats suivants :

1 <sup>er</sup> infusoire . . . . .	35 minutes.
2 <sup>e</sup> infusoire . . . . .	21 minutes.
3 <sup>e</sup> infusoire . . . . .	25 minutes.
4 <sup>e</sup> infusoire . . . . .	39 minutes.
5 <sup>e</sup> infusoire . . . . .	23 minutes.

On voit ainsi que, tandis qu'au commencement des expériences les vacuoles circulaient durant plus d'une heure, après un séjour de cinq journées dans l'émulsion, la durée de la circulation a diminué presque de deux fois.

Toutes les conditions de l'expérience ont été identiques dans les deux cas. L'émulsion de carmin et de sépia était la même. Il en était de même en ce qui concerne la température et le milieu liquide, mais les résultats ont changé, parce que les infusoires se comportent autrement par rapport au carmin et à la sépia, parce que le facteur interne duquel dépend la circulation des vacuoles digestives a changé.

J'ai fait des expériences dans cette direction il y a déjà quelques années. J'ai étudié au cours de ces expériences l'influence des matières nutritives sur la formation des vacuoles digestives chez les infusoires.

J'ai constaté que l'englobement de la nourriture et la formation des vacuoles dépendent des trois facteurs suivants : de la nature de la matière nutritive, des conditions extérieures et du facteur interne (manière dont l'infusoire se comporte par rapport à la matière donnée).

Si les infusoires sont nourris durant un temps assez long de la même matière, par exemple, de carmin, d'alumine, de sépia, la manière dont ils se comportent par rapport à la matière donnée change, même dans le cas où toutes les autres conditions restent les mêmes. Au début de l'expérience, il se forme chez l'infusoire, durant un intervalle de 30 minutes, 15 vacuoles



et plus. Mais ensuite le nombre de vacuoles diminue, et enfin, quelques jours plus tard, les infusoires n'englobent plus la matière donnée.

Ces expériences montrent ainsi, d'une manière indubitable, que la formation des vacuoles digestives dépend non seulement de la composition de la nourriture, non seulement des conditions extérieures, mais aussi de l'état intérieur de l'infusoire, ou, autrement dit, d'un certain facteur interne.

### CONCLUSION

Toutes les expériences citées sur la circulation des vacuoles dans le corps de l'infusoire et sur l'englobement de la nourriture et la formation de nouvelles vacuoles montrent que la formation et la circulation des vacuoles dépendent de trois facteurs :

1° De la composition chimique de la matière englobée, c'est-à-dire des excitants spécifiques qui agissent sur le protoplasme de l'infusoire;

2° Du milieu extérieur dans lequel se trouve l'infusoire, c'est-à-dire de l'ensemble des excitants extérieurs qui agissent au moment donné sur le corps de l'infusoire;

3° De l'état intérieur de l'infusoire lui-même ou d'un certain facteur interne.

Mais quelle est la nature de ce facteur interne?

Il faut dire tout d'abord que ce facteur intérieur change constamment. En effet, l'expérience nous montre que toutes les conditions de l'expérience restant les mêmes, les résultats présentent des différences. Dans un cas, par exemple, lorsque les infusoires nourris de carmin ou de sépia forment en trente minutes 10 vacuoles, tandis que, dans un autre cas, il se forme 8 ou 9 vacuoles. Il est de même en ce qui concerne la circulation des vacuoles. J'ai déjà indiqué plus haut que chaque vacuole qui circule dans le corps de l'infusoire se comporte comme si elle avait son individualité.

La grandeur de la vacuole, le trajet qu'elle parcourt, ses arrêts dans le corps de l'infusoire et enfin le temps durant lequel elle circule peuvent varier. Il est vrai que les limites de ces variations sont déterminées par le milieu extérieur d'un

côté et l'excitant spécifique de l'autre. Ainsi, lorsque les infusoires sont nourris de matières nutritives (jaune d'œuf, bactéries), la durée de la circulation varie de deux à quatre heures; lorsqu'ils sont nourris de matières colorantes, la durée de la circulation varie de 20 à 60 minutes et plus. Enfin, chez le même infusoire, toutes les conditions restant les mêmes, une vacuole circule 20 minutes, une seconde 25, une troisième 18, quatrième 23, etc.

On peut ainsi conclure que l'état intérieur de l'infusoire ou le facteur intérieur qui gouverne et règle toutes les manifestations vitales présente une grandeur qui change constamment, qui varie constamment. Sous ce rapport, le facteur intérieur peut être considéré comme l'ensemble de propriétés intérieures qui déterminent toute individualité vivante, qu'elle soit une cellule vivante, une plante ou un animal supérieur.

Quelles que soient nos opinions théoriques, que nous soyons des mécanistes ou des vitalistes, nous devons également reconnaître que toute individualité vivante présente quelque chose qui change constamment. Chaque manifestation de l'organisme vivant, chaque moment de la vie, chaque mouvement, si minimes qu'ils soient, déterminent des changements dans toute la structure intérieure de la matière vivante et laissent une trace qui influence l'expérience intérieure ou le facteur intérieur qui détermine l'activité ultérieure de l'organisme vivant. Sous ce rapport, toute l'individualité vivante ne reste pas toujours la même malgré la constance apparente de la forme extérieure et de la structure intérieure.

L'organisme vivant change toutes les minutes, toutes les secondes.

Suivant M. Bergson, l'organisme vivant est un courant indivisible de changements dans lequel le passé se conserve et agit sur l'avenir. Dans un système pareil il n'y a pas de répétitions, chaque pas qu'il fait est un changement créateur, une invention. Un système pareil n'est pas un mécanisme composé de parties isolées qui ont existé auparavant indépendamment l'une de l'autre. Dans un système pareil, les parties sont conditionnées par le tout, mais la réciproque n'est pas vraie.

**SUR LA PRÉPARATION**  
**D'UN SÉRUM ANTIEXANTHÉMATIQUE EXPÉRIMENTAL**  
**ET SES PREMIÈRES APPLICATIONS**  
**AU TRAITEMENT DU TYPHUS DE L'HOMME**

par CHARLES NICOLLE et LUDOVIC BLAIZOT

(de l'Institut Pasteur de Tunis.)

Le sérum sanguin des malades convalescents de typhus exanthématique et celui des animaux guéris de l'infection expérimentale présentent pendant quelques jours qui suivent la défervescence (du 6<sup>e</sup> au 10<sup>e</sup> de celle-ci) des propriétés préventives vis-à-vis de l'inoculation du virus et que nos recherches antérieures ont mises en évidence. Ces mêmes sérums sont dépourvus de propriétés curatives utilisables pour le traitement du typhus exanthématique déclaré, contrairement à l'espoir qu'avaient fait naître les essais déjà anciens de Reynaud (d'Alger) et de Legrain (de Bougie).

Notre ignorance des conditions de culture sur milieux artificiels du microbe inconnu du typhus rendait particulièrement ardu le problème de la préparation d'un sérum antiexanthématique expérimental. On n'y pouvait parvenir que par l'emploi du virus lui-même. La sensibilité du cobaye permet, nous l'avons montré, la conservation indéfinie de ce virus par passages, et nous avons reconnu récemment l'existence du virus dans tous les organes du cobaye infecté au cours de la fièvre.

L'inoculation répétée d'organes d'une espèce animale à une autre (dans le cas particulier, celle d'organes de cobaye au cheval ou à l'âne) semblait cependant une méthode difficilement applicable, en raison de la toxicité naturelle des tissus et du phénomène de l'anaphylaxie. Nous avons heureusement



constaté que des émulsions de rate ou de capsules surrénales de cobaye étaient parfaitement supportées par les équidés, même par voie intraveineuse et lorsqu'on en répète les inoculations. Or, la rate et les capsules surrénales sont parmi les organes les plus virulents chez le cobaye infecté de typhus.

Ces constatations rendaient l'hyperimmunisation de gros animaux possible. Nous l'avons réalisée chez un âne et un cheval.

### PRÉPARATION DU SÉRUM

L'âne a reçu par voie veineuse successivement et à 3 jours en moyenne d'intervalle : d'abord, 3 inoculations du dépôt leucocytaire de 5 cent. cubes de sang de cobaye infecté; puis, 18 inoculations d'une émulsion de rate virulente broyée et centrifugée; ensuite, 22 inoculations d'une semblable émulsion, mais seulement broyée; enfin, à partir de la 41<sup>e</sup> injection, nous avons, d'une façon désormais régulière, inoculé à chaque séance le produit de broyage fin dans l'eau physiologique de la moitié d'une rate et d'une capsule surrénale entière (parfois la dose a été doublée).

En 14 mois environ, du 23 avril 1913, date à laquelle a commencé l'immunisation jusqu'à celle où nous écrivons (13 juin 1916), l'âne a subi ainsi 125 inoculations virulentes. Il a été saigné après les 30<sup>e</sup>, 60<sup>e</sup>, 80<sup>e</sup>, 99<sup>e</sup>, 105<sup>e</sup> et 115<sup>e</sup>.

Le cheval, dont le sérum n'a pas été utilisé jusqu'à ce jour (1), a subi par voie veineuse, du 3 août 1915 au 15 juin 1916, 91 inoculations du produit de broyage fin de la moitié d'une rate et d'une capsule surrénale de cobaye infecté.

Les inoculations ont eu lieu sans exception par voie veineuse; elles furent toutes supportées sans inconvénient. Les deux virus exanthématiques, que nous entretenons sur cobayes depuis plus de deux ans à l'Institut Pasteur de Tunis (*Virus I* d'origine algérienne, *Virus II* d'origine marocaine), ont été indifféremment et à peu près également employés, suivant le hasard des passages par cobayes et le nombre de ces animaux infectés au cours de nos diverses expériences.

(1) Sauf chez deux malades serbes (obs. XXX et XXXI).

Les saignées ont été pratiquées du 12<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour après la dernière inoculation de la série.

Nous avons pu nous rendre compte, par des essais qui seront ultérieurement publiés, qu'il était possible, moyennant certaines précautions indispensables, de faire supporter au cheval des inoculations de quantités infiniment plus élevées de matière virulente. Il y a donc lieu d'espérer que le sérum préparé par l'emploi de doses plus grandes de virus donnera, dans son application à l'homme, des résultats meilleurs que ceux déjà très favorables qui sont exposés plus loin.

**ESSAI DU SÉRUM ANTIEXANTHÉMATIQUE  
SUR LES ANIMAUX D'EXPÉRIENCE  
DÉMONSTRATION DE SES PROPRIÉTÉS PRÉVENTIVE ET CURATIVE**

Nous n'avons utilisé dans ces expériences que le sérum de l'âne et seulement celui de la première et surtout de la seconde saignée (c'est-à-dire recueilli après 30 et 60 inoculations).

Ce sérum, en dehors des propriétés préventive et curative qu'il manifeste, présente, en raison de son mode de préparation, une haute toxicité pour le cobaye. Cette toxicité se traduit par la production d'œdèmes au point d'inoculation et par un amaigrissement notable, accompagné d'hypothermie et suivi de cachexie mortelle, dès qu'on élève la dose. Celle-ci ne peut dépasser impunément 1 cent. cube; il est même préférable de fractionner cette dose et de l'inoculer par quarts de cent. cube (en 4 jours).

Malgré la grande gêne apportée par cette toxicité, nous avons pu juger clairement sur le cobaye lui-même l'action efficace du sérum contre le virus; elle est double :

**POUVOIR PRÉVENTIF.**

Chez le singe, chez le cobaye, l'inoculation simultanée du virus dans la cavité péritonéale et du sérum sous la peau n'est suivie d'aucune élévation thermique, tandis que les témoins, inoculés du virus seul, contractent le typhus.

Cette conclusion ressort des expériences suivantes :

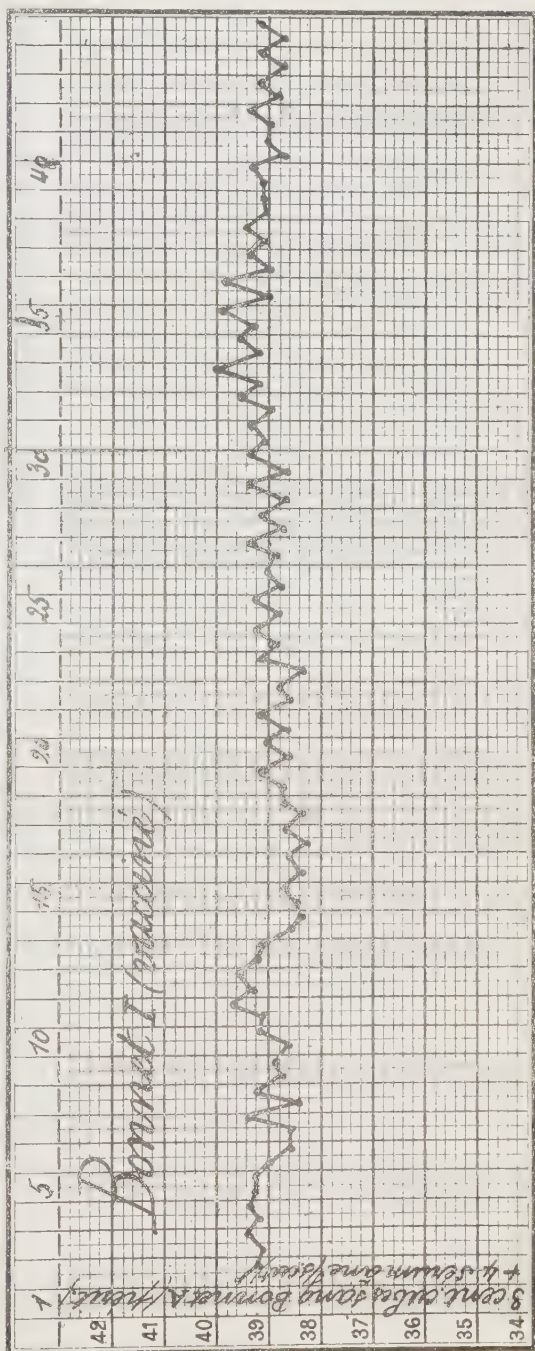
EXPÉRIENCE I. — Le 29 octobre 1915, nous inoculons les deux singes (bonnets chinois) I et II dans la cavité péritonéale avec une dose égale (3 cent. cubes) de sang du bonnet A, au 5<sup>e</sup> jour d'un typhus expérimental classique. (Le bonnet A avait été lui-même infecté avec le sang d'un cobaye de 42<sup>e</sup> passage par cobayes de notre Virus II.)

En même temps, le bonnet I reçoit sous la peau 4 cent. cubes de notre sérum anti-exanthématique d'âne (seconde saignée).†

Le bonnet I (vacciné) n'a présenté à la suite aucune élévation thermique ; température prise pendant 45 jours (Courbe 1).

Le bonnet II (témoin), après une incubation de 5 jours, a été atteint d'un typhus expérimental grave, d'une durée de 11 jours (Courbe 2).

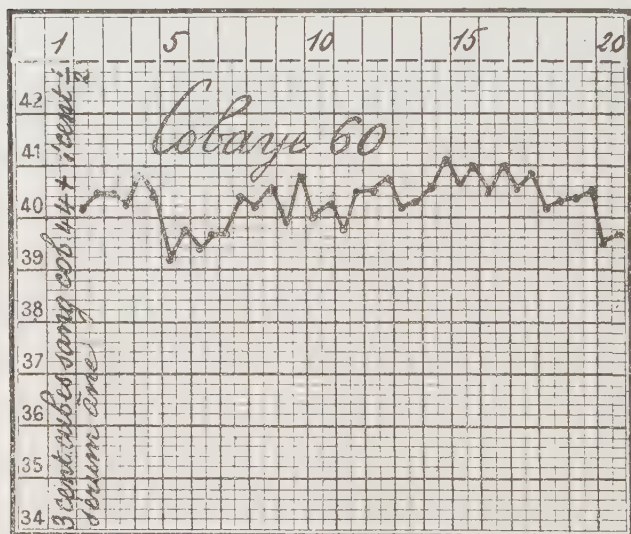
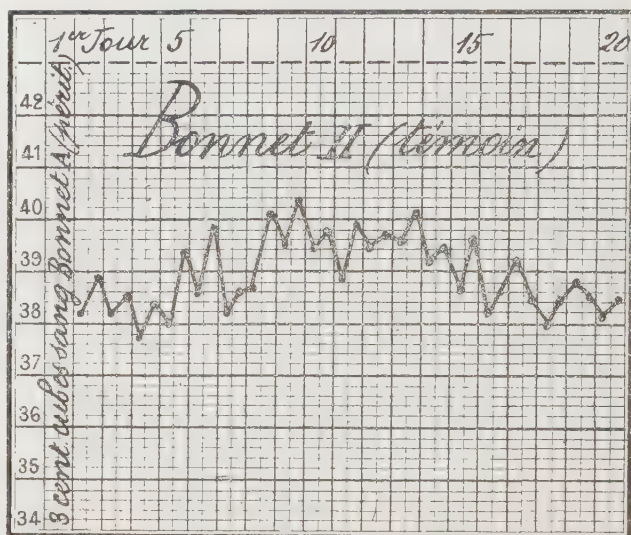
EXPÉRIENCE II. — Le 27 juillet, le cobaye 60 reçoit dans la cavité péritonéale 3 cent. cubes de sang du cobaye 44 (3<sup>e</sup> passage cobayes, Virus II) et, en même temps, sous la peau,



Courbe 1.

1 cent. cube et demi du sérum antiexanthématique d'âne (première saignée).

Aux 5<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> jours, hypothermie due à l'action toxique du sérum; très légère



COURBES 2 et 3.

élévation thermométrique (typhus abortif?) du 14<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour. (Courbe 3.) Il s'agit d'un cobaye jeune, dont la température normale oscillait autour de 40°3.

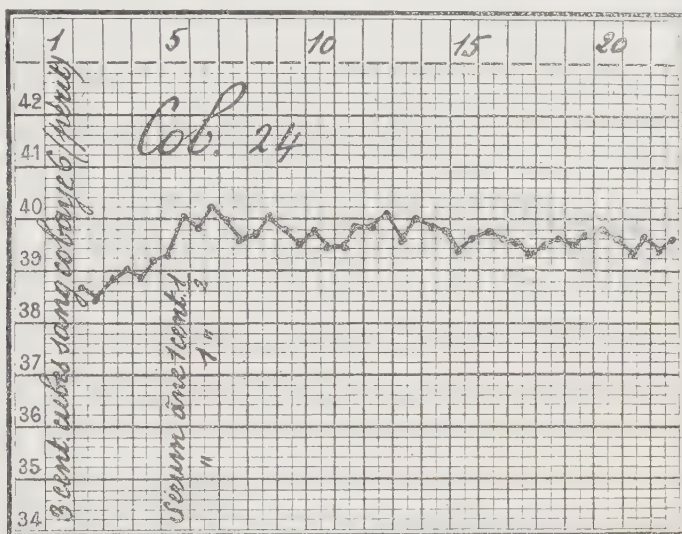
Témoin positif.



## POUVOIR CURATIF.

Les expériences, prouvant l'existence d'un pouvoir curatif, ont été, en raison de la disette de singes, réalisées seulement sur le cobaye.

Inoculé pendant l'incubation de la maladie ou le jour même de l'ascension thermique, le sérum s'oppose au développement de l'infection; inoculé au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>e</sup> jour de celle-ci, il l'arrête brusquement; plus tard, action lente, douteuse ou nulle.



COURBE 4.

L'animal, chez lequel la maladie a été empêchée par l'inoculation précoce de sérum, ne présente ultérieurement aucune immunité, preuve indiscutable de la destruction du virus par les anticorps du sérum.

Les expériences qui démontrent ces faits sont les suivantes :

EXPÉRIENCE III. — Le 5 octobre, le *cobaye* 24 reçoit dans la cavité péritonéale 3 cent. cubes de sang du cobaye 6 (41<sup>e</sup> passage par cobayes, Virus II). Légère hypothermie consécutive; la température remonte à la normale le 5<sup>e</sup> jour.

Ce même jour, inoculation de 1 cent. cube et demi du sérum d'âne (deuxième saignée); le lendemain 1 cent. cube. Aucune élévation thermométrique ultérieure. L'animal est mort accidentellement au 23<sup>e</sup> jour. (Courbe 4.)

*Témoin positif.*

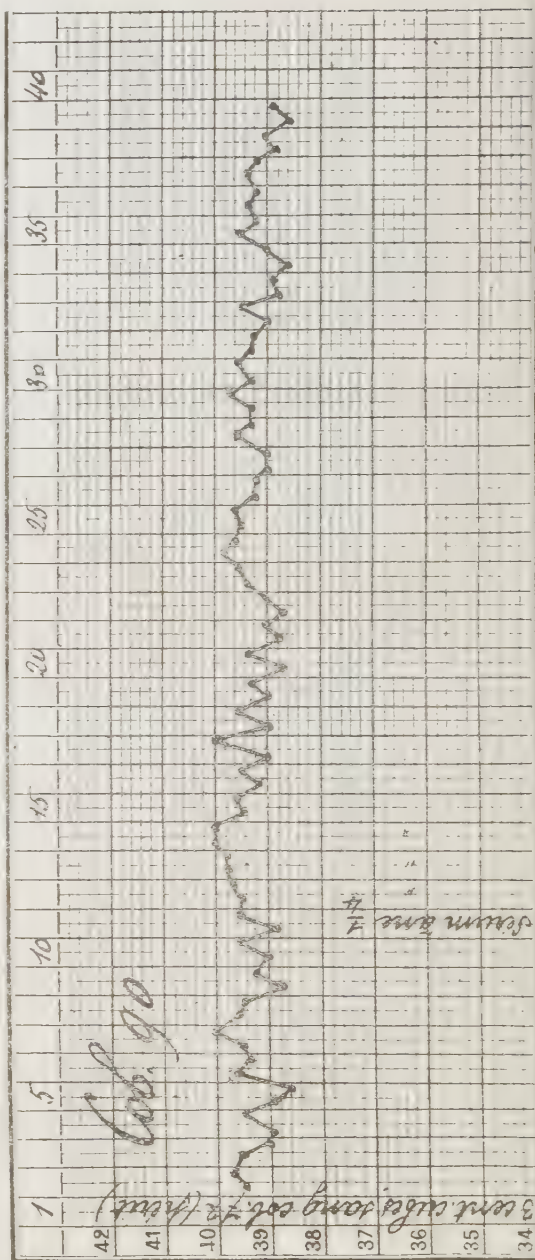
EXPÉRIENCE IV. — Le 26 novembre, le cobaye 90 reçoit dans la cavité péritonéale 3 cent. cubes de sang du cobaye 72 44<sup>e</sup> passage par cobayes, Virus II). Le jour même où le témoin commence son typhus (11<sup>e</sup> jour), on inocule au cobaye 90 et sous la peau, 1/4 de cent. cube de sérum d'âne deuxième saignée; cette inoculation est répétée les 3 jours qui suivent. L'examen de la courbe (Courbe 5) montre d'une façon saisissante l'arrêt du typhus qui allait se déclarer. Aucune élévation thermique consécutive.

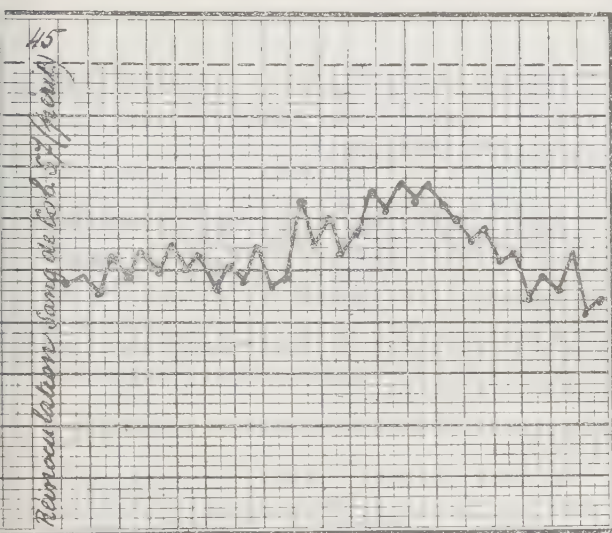
*Témoin positif.*

Éprouvé au 45<sup>e</sup> jour de sa première inoculation avec 3 cent. cubes de sang du cobaye 57 52<sup>e</sup> passage, Virus I), le cobaye 90 a contracté un typhus classique de 8 jours de durée, après une incubation de 9 jours. Courbe 5 bis.

L'action neutralisante du sérum d'âne, dans ce cas, a été doublement prouvée: 1<sup>o</sup> par l'arrêt du typhus, au moment où la fièvre se déclarait: 2<sup>o</sup> par la suppression de l'immunité que l'inoculation du virus, si elle n'avait été enrayée par celle du sérum, eût comme toujours déterminé.

EXPÉRIENCE V. — Le 24 juin, le cobaye 48 reçoit dans la cavité péritonéale 3 cent. cubes de sang du cobaye 34 (32<sup>e</sup> passage par cobayes, Virus II). Le 16<sup>e</sup> jour, la température commence à s'élever, elle dépasse 41° le 17<sup>e</sup> jour au soir. Ce même jour (2<sup>e</sup> du typhus), on pratique au cobaye une inoculation sous-cutanée de 1 cent. cube de sérum anti-exanthématique de l'âne (première saignée); l'effet est immédiat, 24 heures plus tard la température





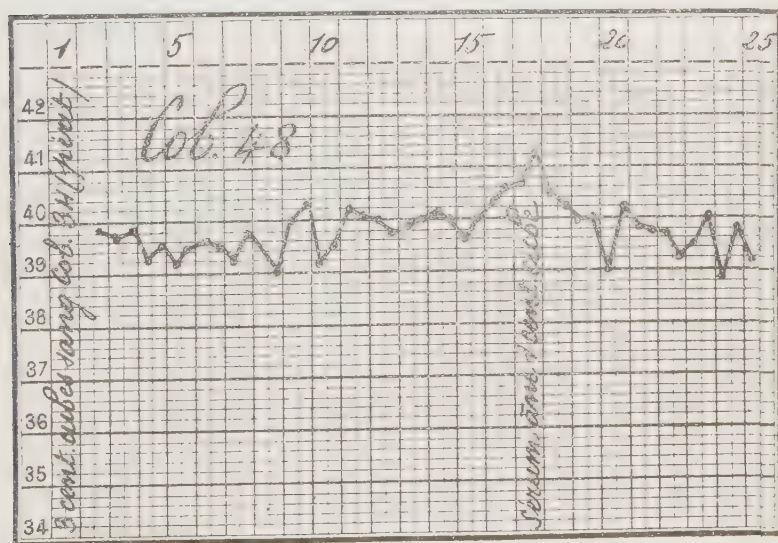
COURBE 5 bis.

Le cobaye 55 avait reçu le sang d'un cobaye de 51<sup>e</sup> passage (Virus I), le cobaye 41 celui d'un cobaye de 48<sup>e</sup> passage (même Virus). Tous deux ont été

est retombée à la normale et la maladie est terminée. (Courbe 6.)

Témoin positif.

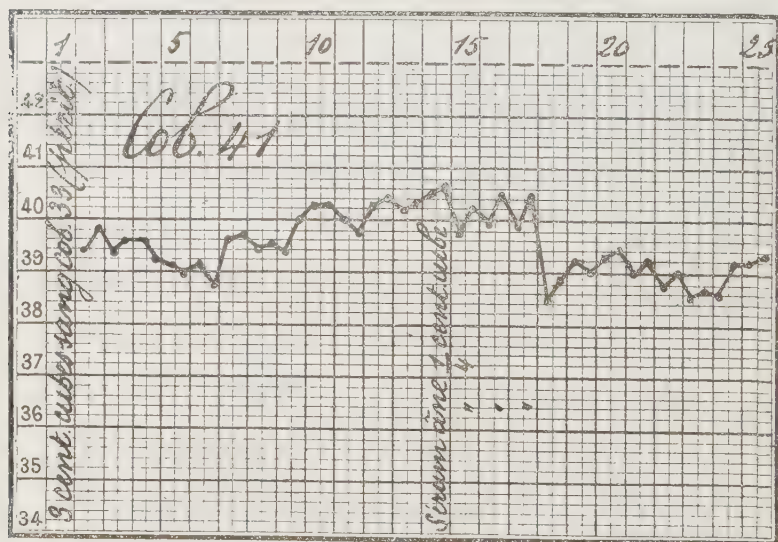
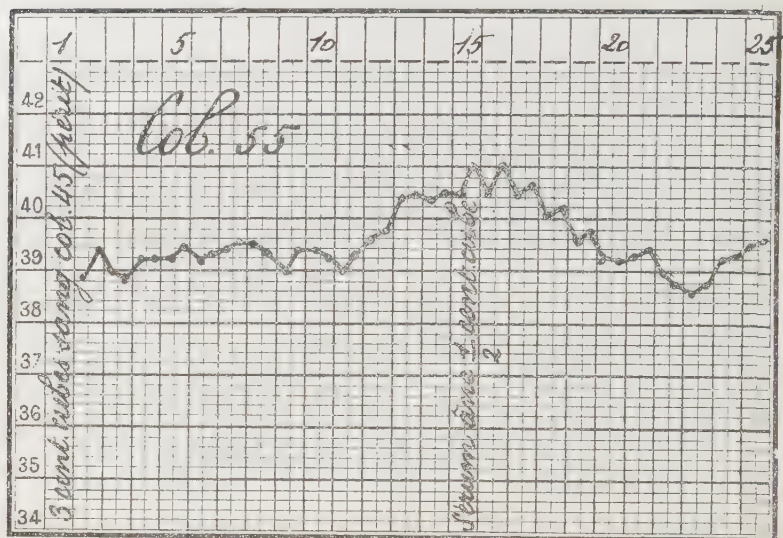
EXPÉRIENCES VI et VII. — Nous ne rapportons ces expériences que pour montrer qu'une inoculation trop tardive de sérum, au cours du typhus expérimental du cobaye, n'a qu'une action faible ou douteuse sur l'évolution de la température. L'examen des courbes est, à ce sujet, assez concluant pour que nous croyions utile d'insister. (Courbes 7 et 8.)



COURBE 6.

traités par le sérum de la seconde saignée de l'âne ; le cobaye 55, au 4<sup>e</sup> jour

de son typhus, a reçu une dose faible et unique ( $1/2$  cent. cube); le *cobaye* 41, à partir du 9<sup>e</sup> jour de sa fièvre, quatre doses de  $1/4$  de cent. cube. Chez ce



COURBES 7 et 8.

dernier animal, la chute particulièrement brusque de la température paraît relever encore de l'action du sérum.

Témoins positifs.



### APPLICATION DU SÉRUM ANTIEXANTHÉMATIQUE AU TRAITEMENT DU TYPHUS HUMAIN

Cette application a été réalisée jusqu'à ce jour sur 38 malades. Trente et une observations appartiennent à M. le médecin de 1<sup>re</sup> classe R. Potel, médecin traitant de l'hôpital permanent de la marine de Sidi Abdallah; les sept autres à M. le D<sup>r</sup> H. Poirson, médecin de colonisation à Medjez el Bab (Tunisie).

Ces malades se décomposent ainsi : 22 Français, 9 indigènes tunisiens, 7 Serbes. Le sérum employé a été celui de l'âne (1), recueilli après les 30<sup>e</sup>, 60<sup>e</sup>, 80<sup>e</sup>, 99<sup>e</sup> et 103<sup>e</sup> inoculations. M. Poirson a fait usage du sérum de la première saignée, M. Potel de celui des quatre suivantes.

La première constatation, qui ressort de l'examen des observations de nos confrères, est que, sur leurs 38 malades, il n'y a eu qu'un seul décès. Ce cas est celui d'un infirmier français tuberculeux, mort d'une complication sans rapport avec l'infection typhique elle-même, dont il était convalescent (phlegmons multiples consécutifs à des piqûres d'huile camphrée).

La gravité du typhus exanthématique varie essentiellement avec les épidémies, les soins donnés et les races. Chez les Serbes observés dans les formations sanitaires de Bizerte, la bénignité de la maladie était frappante; aussi le traitement sérothérapique ne fut-il appliqué que sur 7 malades, dont l'état semblait désespéré. On sait, au contraire, combien sévère est le typhus dans notre race. Les 3 premiers Français, entrés dans le service de M. Potel, avant que celui-ci ait reçu de nous le sérum utilisé ultérieurement par lui, avaient donné deux décès pour une guérison. Le fait d'avoir observé ensuite, dans la même épidémie, un seul décès et d'une complication étrangère sur 22 Français soignés par la sérothérapie, nous paraît parler assez clairement en faveur de la méthode.

Pour les autres constatations sur le mode d'action du sérum, nous nous rallions entièrement à l'opinion qui nous a été

(1) Par exception deux Serbes (obs. XXX et XXXI) ont reçu du sérum de cheval.

exprimée par M. Potel et que nous rapportons plus loin (1). La plupart de ses malades ont été vus par nous. Chez tous, le diagnostic de typhus s'imposait. En dehors de symptômes cliniques manifestes et des données étiologiques, la recherche des hématozoaires et des spirilles, les divers séro-diagnostic, les hémocultures pratiquées pour chaque malade avaient permis d'éliminer le paludisme, la fièvre récurrente, les fièvres typhoïdes, paratyphoïdes et la méditerranéenne; dans quatre cas même, l'inoculation du sang au cobaye fut réalisée et donna un résultat positif.

M. Potel s'exprime ainsi :

« Nos observations prouvent, de façon incontestable, la grande efficacité de cette thérapeutique dont les résultats se manifestent sur tous les symptômes :

« 1<sup>o</sup> *Action sur la température.* — La courbe des typhiques, traités par les anciennes méthodes, présente habituellement une période pendant laquelle la température se maintient en plateau, sans oscillations, aux environs de 40°; les températures successives différant à peine entre elles de un ou deux dixièmes de degré. Ce plateau a une durée plus ou moins longue, suivant la gravité de la maladie, et constitue même un élément de pronostic.

« Or, chez les malades traités par la sérothérapie, ou bien le plateau n'apparaît pas ou bien il cesse brusquement dès la première injection, quand il existait déjà. Toutes nos observations concordent à ce point de vue. Nos courbes présentent dès le début du traitement, de larges oscillations d'environ un degré. Certaines observations (III, XVII, XXV, par exemple) sont même entièrement déformées par des oscillations d'une amplitude inconnue jusqu'ici dans le typhus et atteignant deux degrés.

« Parfois enfin, la défervescence survient définitivement après une ou deux inoculations, la maladie paraissant arrêtée net dans son évolution; les observations XII, XXIX, XXX, XXXI

(1) Le rapport de M. Potel, duquel nous extrayons ce passage, sera publié *in extenso*, par autorisation de M. le ministre de la Marine, dans le prochain fascicule des *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*; il contient, en outre, des observations d'ordre épidémiologique et clinique sur les cas de typhus observés à Bizerte.

(Serbes), VI et XXI (Français) sont des exemples de cette action abortive du sérum, qui a été constatée 6 fois sur 34, soit environ dans le cinquième des cas.

« 2<sup>o</sup> *Action sur les symptômes nerveux.* — Cette action est également très sensible et on appréciera toute sa valeur, si on se souvient que la gravité du typhus est due en grande partie à l'intensité de ces symptômes cérébraux et que ce sont eux qui entraînent la mort dans la grande majorité des cas.

« Or, chez tous les malades traités hâtivement par la sérothérapie, le délire, la stupeur, la prostration n'apparaissent pas ou rétrocedent rapidement. Tout au plus a-t-on observé parfois un peu de somnolence, mais légère et sans perte de connaissance. Les autres symptômes nerveux, céphalée, insomnie, excitation sont eux aussi rapidement amendés. La paralysie des sphincters avec incontinence des selles et des urines, qui est habituelle dans la deuxième semaine, a été très rarement observée. Il en est de même de la dyspnée nerveuse, de l'hyperesthésie cutanée, de la trémulation des lèvres et des tremblements.

« Enfin, les escarres sacrées, dues probablement à des troubles trophiques d'origine nerveuse, si fréquentes dans le typhus et que nous avons parfois constatées chez nos premiers malades traités tardivement par le sérum, ont été généralement absentes chez ceux qui ont bénéficié de ce traitement dès le début de leur maladie.

« 3<sup>o</sup> *Action sur l'état général.* — L'état général se ressent naturellement de cette absence de phénomènes cérébraux et s'en trouve très amélioré. L'influence de la sérothérapie se fait en outre sentir sur l'état de la langue qui reste constamment bonne, parfois un peu saburrale, mais toujours humide. La langue typhique, sèche, rôtie, ataxique, n'a guère été rencontrée que chez quelques malades, soumis tardivement au traitement. L'amélioration de l'état général se manifeste encore par la grande abondance des urines, qui atteignent rapidement trois et quatre litres, et par la bonne condition du cœur et du poulx, qui restent sans cesse réguliers, bien frappés, à peine accélérés. Nous n'avons rencontré, chez aucun de nos malades, la constipation opiniâtre signalée par les auteurs; tout au plus y a-t-il eu parfois une légère tendance à la constipation, mais

cédant facilement aux moyens usuels. De même, l'odeur typhique fétide n'a jamais été constatée.

« Enfin, la convalescence nous paraît avoir été plus rapide chez les malades traités par la sérothérapie, l'amaigrissement moins prononcé, la dénutrition moins profonde.

« 4° *Action sur la durée de l'affection.* — Il est de notion classique que la durée du typhus est de quatorze jours. Les statistiques de Murchison portant sur 600 cas, de Barralier sur 1.000, donnent respectivement une moyenne de 13 jours, 63 et de 14,52.

« Or, nous avons vu, dans nos observations, que, dans 20 p. 100 des cas (6 sur 31), la maladie avait paru arrêtée dans son évolution après une ou deux inoculations et que, d'autre part, les défervescences du 6<sup>e</sup> au 12<sup>e</sup> jour étaient nombreuses. Si l'on considère la durée moyenne de nos 31 cas, on voit qu'elle est de 11,61 jours, c'est-à-dire très sensiblement inférieure à la moyenne habituelle.

« 5° *Action sur les complications.* — Les complications de toute nature sont habituellement plus fréquentes encore dans le typhus que dans la fièvre typhoïde. Or, aucun de nos malades n'a présenté de complication. On ne peut en effet considérer comme telle la congestion hypostatique des bases pulmonaires, qui est plutôt un symptôme de la période d'état et qui retarde parfois la défervescence. La sérothérapie aurait donc pour résultat de rendre les complications extrêmement rares, sinon inexistantes.

« 6° *Action sur la gravité de la maladie.* — En médecine, plus que partout ailleurs, une méthode se juge par les résultats obtenus. Les nôtres ont tout lieu de nous satisfaire. Dans une affection où, d'après les statistiques les plus autorisées, la mortalité varie selon les épidémies de 22 à 50 p. 100 des cas (Murchison 22,03 p. 100), Barralier 33,48 p. 100, Jacquet 50 p. 100), nous n'avons eu qu'un décès sur 31 cas, c'est-à-dire environ 3 p. 100. Et encore, cet unique décès, survenu au 21<sup>e</sup> jour de maladie, est-il dû à une complication indépendante du typhus (phlegmons des membres) et où celui-ci n'a guère joué que le rôle de cause favorisante, en mettant le sujet en état de moindre résistance.

« L'action curative du sérum antiexanthématique est donc



remarquable. Son efficacité nous a paru au moins aussi grande que celle du sérum antiméningococcique dans le traitement de la méningite cérébro-spinale. Il se rapproche d'ailleurs beaucoup de ce dernier, non seulement par son mode d'action, mais encore par les règles de son emploi. En effet :

« 1<sup>o</sup> *Il y a grand intérêt à commencer le traitement sérothérapique dès le début de l'affection*, sitôt le diagnostic posé ou même seulement soupçonné. Une erreur à ce sujet ne saurait être préjudiciable au malade, aucun accident n'ayant pu être relevé à la charge du sérum, en dehors de quelques réactions sériques banales.

« 2<sup>o</sup> *Il faut renouveler quotidiennement les inoculations jusqu'à la défervescence* ou tout au moins jusqu'à une amélioration réelle et profonde de l'état général annonçant une convalescence proche. Il a souvent été nécessaire de faire 8 ou 10 injections et il faut habituellement plusieurs jours avant que l'effet du traitement se fasse sentir. C'est dans la deuxième semaine surtout qu'apparaissent les bénéfices de la sérothérapie, quand on constate l'absence des phénomènes cérébraux habituels à cette période de la maladie et en général si inquiétants.

« 3<sup>o</sup> Nos observations nous permettent de conclure que *les doses utiles sont de 10 ou 20 cent. cubes par jour*. Les résultats obtenus ainsi ont été beaucoup plus satisfaisants avec ces doses qu'avec celles plus faibles que nous employions au début de nos essais (1).

« Nous avons toujours utilisé la voie hypodermique.

« 4<sup>o</sup> Nous avons complété le traitement sérothérapique, dont le rôle consiste à provoquer ou à exalter les réactions de défense de l'organisme, par un traitement médical destiné à favoriser l'élimination des toxines microbiennes et des résidus de ces réactions : boissons abondantes et diurétiques, bains tièdes (de 28 à 32°), stimulants et toniques cardiaques; parfois enfin, dans les cas graves avec intoxication profonde, injection de sérum artificiel à la dose de 500 à 800 grammes.

« Les bains nous ont paru avoir une action antithermique

(1) L'emploi de doses faibles avait été conseillé au Dr Potel par nous, en raison de la toxicité de notre sérum pour le cobaye. L'usage a prouvé que cette toxicité était strictement spécifique et que l'homme pouvait recevoir sans inconvénient des doses de sérum élevées et répétées.

nulle, mais ils favorisent les fonctions de la peau, calment l'agitation et procurent une certaine sensation de bien-être.

« Ces moyens médicaux, auxquels il convient d'ajouter les soins constants et dévoués d'un personnel infirmier d'élite, sont d'utiles adjuvants au traitement sérothérapique et nous ont rendu quelques services. Mais nous ne nous exagérons pas leur valeur; leur insuffisance a été maintes fois démontrée au cours des épidémies antérieures et, en dernière analyse, c'est au sérum anticyanxanthématique qu'on doit attribuer les résultats si remarquables que nous avons obtenus. »

Les conclusions tirées par M. Poirson de ses observations sont de même ordre; notre confrère insiste, lui aussi, sur l'action rapide du sérum sur la température, l'état général et les symptômes nerveux, ainsi que sur l'absence de toute complication. Nous rappelons que les 7 malades traités par M. Poirson appartenaient à la race tunisienne indigène. Leur état, dans trois cas au moins, était grave et l'un de ces malades, une femme, venait de perdre son mari de typhus dans le même foyer épidémique.

Les observations de MM. Potel et Poirson sont rapportées en détail dans les pièces justificatives qui suivent. A ces deux excellents confrères nous adressons ici nos remerciements, heureux que l'occasion nous ait procuré en eux des collaborateurs aussi éclairés. Il nous est agréable de témoigner aussi notre reconnaissance à M. le médecin en chef Barthélemy, directeur du Service de Santé de l'arrondissement de Bizerte, pour la bienveillance avec laquelle il a autorisé et surveillé le traitement des malades de l'hôpital de Sidi-Abdallah.

Est-il utile d'ajouter à tant de preuves d'expérimentation et d'observation déjà données, qu'aucun autre facteur que le pou n'a joué de rôle dans la transmission des cas de typhus observés dans les formations sanitaires improvisées de Bizerte.

Les médecins et infirmiers qui furent atteints avaient été tous porteurs de poux et le seul service, dont le personnel demeura indemne, fut précisément celui du Dr Potel, où les malades ne manquèrent pas, mais où aucun ne fut admis qu'après un épouillage parfait, plus facile à réaliser sur quelques entrants

français que sur des centaines de miséreux balkaniques affluant au même jour.

### PIÈCES JUSTIFICATIVES

*(Les observations des malades traités par le sérum antiexanthématique sont rangées dans l'ordre chronologique où elles nous ont été adressées.)*

#### A. — Observations du D<sup>r</sup> H. Poirson, médecin de l'Hôpital de Medjez-el-Bab (Tunisie).

(PREMIÈRE SÉRIE DE CINQ OBSERVATIONS.)

OBSERVATION I. (Typhus exanthématique, forme adynamique, gravité moyenne). — A. R., treize ans, indigène tunisien. Malade depuis 11 jours. Début par un violent mal de tête, fièvre, constipation opiniâtre, datant, au 14 novembre 1915, de 4 jours. Le 15, purgation, suivie à nouveau de constipation. Jusqu'au 25, céphalée, abattement, indifférence totale du malade à tout ce qui se passe autour de lui. Alimentation assez facile à base d'eau, de lait, urines assez abondantes. Herpès à la lèvre supérieure. Langue blanche, sèche; pointe rouge, base de la langue grisâtre. Pas de congestion du foie, ni de la rate. Éruption caractéristique sur les faces antérieures des avant-bras. 500 grammes d'urine en 18 heures; pas d'albumine. Pouls régulier, fort, égal.

26. — Injection sous-cutanée de 5 cent. cubes de sérum antiexanthématique.

27. — La céphalée a disparu, le malade se sent bien, n'a plus la sensation de fièvre. Lieu de la piqûre du 26 un peu douloureux. Le pouls est mieux frappé ce jour que la veille. 2<sup>e</sup> injection de 5 cent. cubes.

29. — Langue encore blanchâtre, mais humide; état général très bon. Demande à manger. Lieux des piqûres non douloureux. (Courbe 9.)

OBSERVATION II (Typhus exanthématique, forme adynamique, gravité moyenne). — M. bent A., quarante-cinq ans, femme indigène. Malade depuis 8 jours (18 novembre). Début par céphalée, fièvre, diarrhée qui a duré 2 jours; puis constipation du 20 au 26. Surdité. Délire calme, somnolence continuelle. Langue sèche, blanche, brunâtre sur le milieu et en arrière. Éruption caractéristique sur la face antérieure de l'épaule droite. Pas de congestion du foie, ni de la rate. Pouls régulier, égal, faible.

Le 26. — 5 cent. cubes sérum.

Le 27. — Pouls très bien frappé. 2<sup>e</sup> injection sérum. Pas d'accidents sériques. (Courbe 10.)

OBSERVATION III (Typhus exanthématique adynamique, au début). — B. A., quarante ans, indigène tunisien, habite la maison du malade de l'observation II (Courbe 11).

Début de la maladie le 24 novembre par céphalée, fièvre, constipation. Se

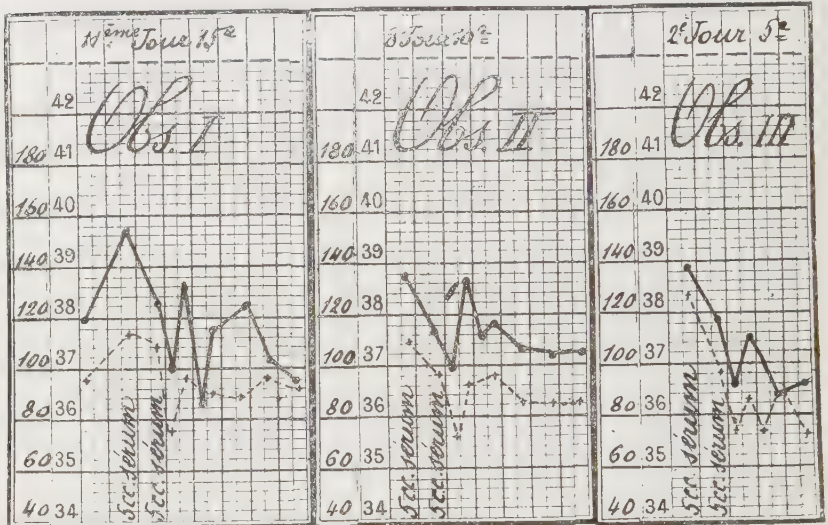
plaint continuellement. Pas de congestion du foie, ni de la rate. Ventre souple. Langue sèche et blanche.

Le 26. — 5 cent. cubes sérum.

27. — Pouls égal, régulier, un peu faible. Céphalée moindre. Le malade se plaint moins et reconnaît se sentir mieux. Langue toujours blanche, mais humide. 2<sup>e</sup> injection de 5 cent. cubes.

29. — La langue est rose. Le pouls est tout à fait bon. Le malade demande à manger.

Pas d'accidents sériques,



COURBE 9.

COURBE 10.

COURBE 11.

OBSERVATION IV (Typhus exanthématique adynamique, grave). — F. bent D..., quarante ans, femme indigène (mère du malade de l'observation V). Malade depuis 8 jours (3 février). Abattement très prononcé. Langue sèche, couverte de fuliginosités. Délire calme, provoqué par l'interrogatoire. Pouls régulier, égal, très petit. Exanthème confluent. Examen du sang (hématozoaires, spirilles) négatif. 7 cent. cubes sérum.

12. — Pouls moins fréquent et plus perceptible que la veille. La malade répond un peu mieux aux questions. Urines très abondantes et diarrhée, incontinence des matières et de l'urine. 2<sup>e</sup> injection de 10 cent. cubes.

13. — Pouls bon, régulier, égal. Malade éveillée. Les fuliginosités de la langue et des lèvres se détachent. Boit très volontiers; amélioration notable de l'état général; le pronostic paraît bon. 3<sup>e</sup> injection de 5 cent. cubes.

14. — L'amélioration se maintient. La malade demande à manger. (Courbe 12.)

A remarquer qu'il n'a été donné à la malade aucun tonique cardiaque.

L'action du sérum est éclatante.

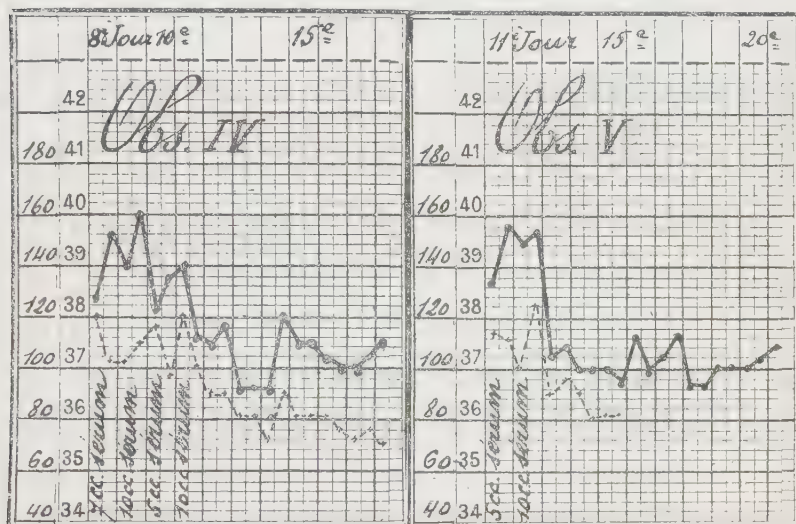
Pas d'accidents sériques.



OBSERVATION V (Typhus exanthématique adynamique). — A. b. A..., vingt-cinq ans, indigène tunisien. Malade depuis 11 jours.

Exanthème caractéristique. Langue blanche, encore humide à la pointe. État général bon. Pouls régulier, égal, assez ample. Examen du sang (hématozoaires, spirilles) négatif.

Les 11 et 12, 10 cent. cubes sérum. Chute rapide de la température. Convalescence facile. Pas d'accidents sériques (Courbe 13.)



COURBE 12.

COURBE 13.

B. — Observations du D<sup>r</sup> R. Potel, médecin de 1<sup>re</sup> classe de la Marine, médecin traitant de l'Hôpital permanent de Sidi-Abdallah (Tunisie). — Première série de 7 cas.

Le transport-hôpital *France-IV* avait embarqué, le 1<sup>er</sup> février 1916, à Corfou, 2.000 soldats serbes, malades et blessés, à destination des hôpitaux de Bizerte.

A cet date, l'état sanitaire de l'équipage était excellent; le personnel infirmier, en particulier, était en entier à son poste, et il n'y avait aucun exempt de service.

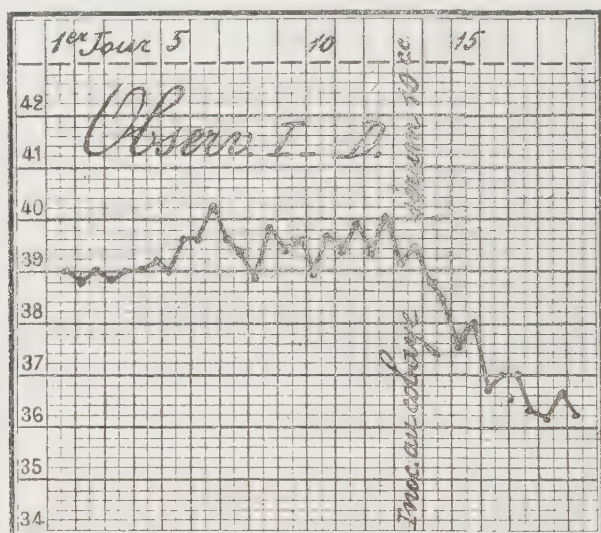
Les premiers cas de typhus exanthématique se sont manifestés le 12 février 1916, date à laquelle les premiers malades se sont présentés à la visite et les cas se sont échelonnés jusqu'au 24 février.

Tous ces malades avaient été, par les nécessités de leur

service, en contact avec les Serbes et avaient été porteurs de poux.

OBSERVATION I. — D..., 2<sup>e</sup> maître infirmier, trente-quatre ans. Cet homme s'est senti indisposé le 9 février; il a néanmoins continué son service jusqu'au 12, date à laquelle il se présente à la visite, se plaignant de courbature, de céphalée, d'insomnie, de constipation. Température, 39°. Mêmes symptômes les jours suivants; fièvre élevée, en plateau, constipation persistante, rachialgie, langue saburrale. Le 20 février, apparition d'un exanthème discret, non confluent, généralisé au tronc et aux cuisses. Subdélire, langue sèche, légère injection des conjonctives, stupeur.

Entré à l'hôpital le 21 février; mêmes symptômes, constipation persistante,



COURBE 14.

cédant facilement aux lavements ou à l'ingestion d'huile d'olive. Insomnie, conjonctivite, stupeur et prostration. A l'examen direct: facies vultueux, pas de symptômes abdominaux, rate et foie normaux. Quelques râles de bronchite. Pouls petit, rapide, hypotendu. Cœur assourdi. L'exanthème est très net. Léger énanthème buccal, violacé, sur la voile; surdité.

Le 23, légère amélioration de l'état général sans modification des symptômes physiques. Urines plus abondantes.

Le 24 soir, injection de 10 cent. cubes de sérum antiexanthématique.

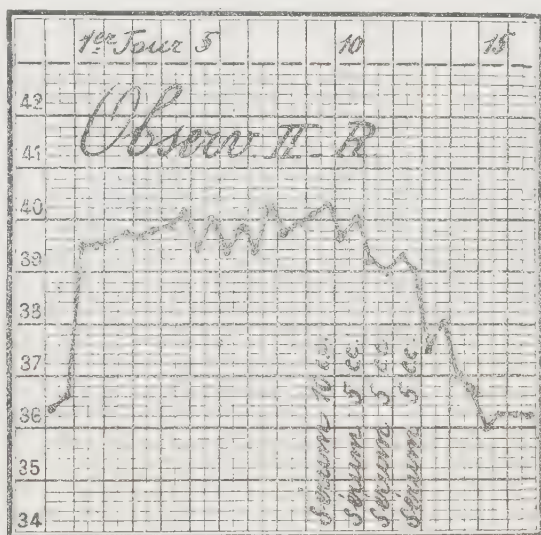
Le 25, commencement de la défervescence, qui se poursuit normalement les jours suivants avec disparition progressive des symptômes. L'exanthème persiste encore quelques jours. (Courbe 14.)

Ce 2<sup>e</sup> maître avait été vacciné contre la fièvre typhoïde (quatre injections Chantemesse 1915); deux hémocultures, pratiquées au 7<sup>e</sup> et au 10<sup>e</sup> jour de

la maladie, ont été négatives. Recherche du spirille d'Obermeier, négative. Par contre, *inoculation positive au cobaye* avec le sang prélevé le 24 février (typhus expérimental).

OBSERVATION II. — R... (François), soldat infirmier, vingt-trois ans. Vacciné contre la fièvre typhoïde. Se présente à la visite le 16 février, mais se sentait indisposé depuis le 9. Du 16 au 21 février, fièvre continue en plateau. Stupeur, constipation, insomnie, langue sèche, céphalée.

Entré à l'hôpital le 21. Température, 40°. Langue sèche, rôtie, fendillée. Trémulation fine des lèvres et des extrémités. Stupeur profonde avec sub-délire. Présence d'un exanthème rose violacé très net. Pas de symptômes abdominaux. Pouls petit, rapide; cœur sourd. Urines peu abondantes.



COURBE 15.

Deux hémocultures aux 6<sup>e</sup> et 9<sup>e</sup> jours de la maladie, négatives. Recherche du spirille d'Obermeier, négative.

Même état jusqu'au 24 février; à cette date, stupeur et prostration plus profondes. Etat semi-comateux, bouche et dents fuligineuses. Pouls très rapide, 120. Raideur de la nuque; éruption très nette, pétéchiale. La température augmente peu à peu depuis deux jours et atteint 40°3. L'état du malade paraît très grave. On pratique le 24 au soir une injection de 10 cent. cubes de sérum antiexanthématique.

Le lendemain, pas d'amélioration de l'état général, ni du pouls; mais fléchissement de la température : 39°7.

Deuxième injection de 5 cent. cubes de sérum le 25 soir.

Le 26 matin, fléchissement de la température : 39°2, qui se poursuit le soir, avec amélioration sensible du pouls et de l'état général; troisième injection de 5 cent. cubes de sérum.

Le 27, état stationnaire; quatrième injection de 5 cent. cubes de sérum.

Le 28, défervescence nette : 37°6, avec amélioration considérable de tous les symptômes (13<sup>e</sup> jour de la maladie).

Ce cas, qui paraissait d'un pronostic très défavorable, en raison de l'intensité des symptômes généraux, de l'état fuligineux de la bouche, du pouls, semble avoir été très favorablement influencé par le sérum. (*Courbe 15.*)

OBSERVATION III. — C..., vingt ans, soldat infirmier. Vacciné contre la fièvre typhoïde (quatre injections Vincent).

Début le 7 février, après six à sept jours d'indisposition, par de la fièvre et des frissons, des courbatures, une épistaxis.

Entré à l'hôpital le 21 février; on note : fièvre élevée, en plateau, avec stupeur profonde et prostration. Insomnie, constipation, facies vultueux. Langue sèche, rôtie, fendillée; légère injection des conjonctives. Foie et rate normaux. Pouls petit, rapide. Cœur assez bien frappé. Quelques râles aux deux bases. Exanthème très net sur tout le tronc. Urines assez abondantes, claires.

Deux hémocultures, aux 6<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> jours de la maladie, négatives. Recherche du spirille d'Obermeier, négative.

Même état jusqu'au 24. A cette date, aggravation des symptômes généraux : délire, bouche et dents fuligineuses, adynamie; selles et urines involontaires, pouls plus rapide, cœur assourdi. Injection de 10 cent. cubes de sérum antiexanthématique le 24 au soir.

Le lendemain, chute marquée de la température qui tombe de 40° à 37°9; mais sans amélioration des symptômes généraux, qui sont très inquiétants. Langue rôtie, ataxique; fuliginosités de la bouche, pouls plus rapide, petit; cœur sourd. Éruption très accusée, pétéchiale. La température se relève le soir à 39°2. Deuxième injection de 5 cent. cubes de sérum, le 25 au soir.

Le 26 au matin, nouvelle chute de la température, 38°1; mais l'état général semble encore s'aggraver, la température se relève le soir à 39°8. Troisième injection de sérum de 5 cent. cubes.

Le 27 matin, nouvelle chute de la température, 38°5. Même état général inquiétant. Pouls, 125, très petit, selles et urines involontaires. Le soir, 39°2. Cinquième injection de sérum de 5 cent. cubes.

Le 28 matin, la température a de nouveau baissé, 38°6, mais le malade semble dans le coma : perte absolue de connaissance. Carphologie, dyspnée, râles de congestion des deux bases, pouls filiforme, cœur sourd, éruption pétéchiale généralisée. Selles et urines involontaires. Langue rôtie, ataxique.

En présence de l'état quasi désespéré du malade et devant les modifications apportées chaque fois à la température par les injections de sérum, on fait le 28, au matin, une 6<sup>e</sup> injection de 10 cent. cubes de sérum.

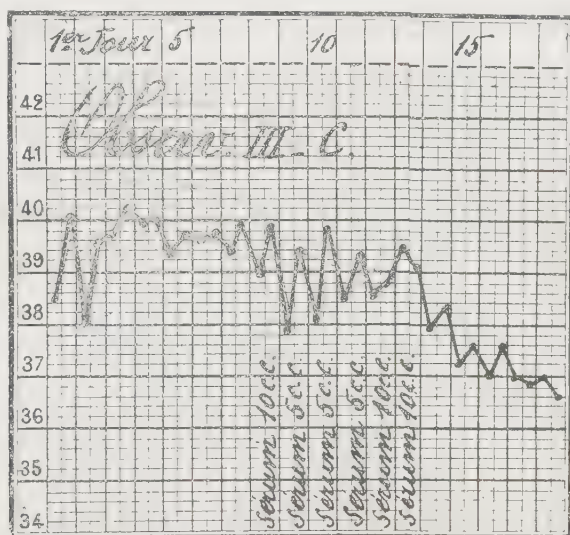
Le soir, la température s'est à peine élevée de deux dixièmes : l'état général reste grave; le pouls est à 110, un peu meilleur.

Le 29 au matin, température 39°4 (Il n'a pas été fait d'injection de sérum le 28 au soir). Etat général toujours très grave : coma, carphologie, pouls filiforme; on refait 10 cent. cubes de sérum.

Le 1<sup>er</sup> mars, chute de la température (38°) qui poursuit ensuite sa défervescence normale et amélioration considérable de l'état général; le malade a repris connaissance; les urines et les selles ne sont plus involontaires. Le pouls et le cœur sont meilleurs, la langue est humide. Depuis, la convalescence se poursuit sans incidents, quoique assez lente. (*Courbe 16.*)



Cette observation paraît particulièrement intéressante en ce sens que le premier symptôme favorable observé a été la chute de la température, qui a régulièrement suivi chaque injection de sérum, alors que les symptômes généraux et le pouls ne semblaient pas modifiés ou même allaient s'aggravant. Ces modifications de la température nous ont engagé à poursuivre le traitement par le sérum et à augmenter les doses, et nous lui attribuons l'heureux résultat obtenu, alors que l'état du malade avait semblé un moment désespéré.



COURBE 16.

OBSERVATION IV. — G..., matelot infirmier. Vacciné contre la fièvre typhoïde (vaccin Chantemesse, 4 injections).

Début brusque le 21 février par fièvre, céphalée, frissons et vertiges. Se sentait fatigué depuis 2 jours.

Entré à l'hôpital, le 22 février; on note : fièvre élevée, 40°2, légère stupeur, facies vultueux, céphalée, insomnie et constipation depuis plusieurs jours. Injection des conjonctives, foie et rate normaux. Langue saburrale, sèche. Pouls petit, hypotendu, 100. Cœur bien frappé. Urines rares, chargées. Exanthème très net sur tout le tronc. Etat général assez satisfaisant, sujet très vigoureux. Même situation jusqu'au 24 février.

Deux hémocultures aux 7<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> jours de la maladie, négatives. Recherche du spirille, négative.

On pratique le 24 au soir une injection de 10 cent. cubes de sérum.

Le 25 février, pas de modification des symptômes généraux, mais urines plus abondantes : 3 litres 400. Température non modifiée. Deuxième injection de 5 cent. cubes de sérum.

Le 26, troisième injection de 5 cent. cubes de sérum, sans modification apparente de l'état général qui reste satisfaisant. Les urines augmentent : 4 litres.

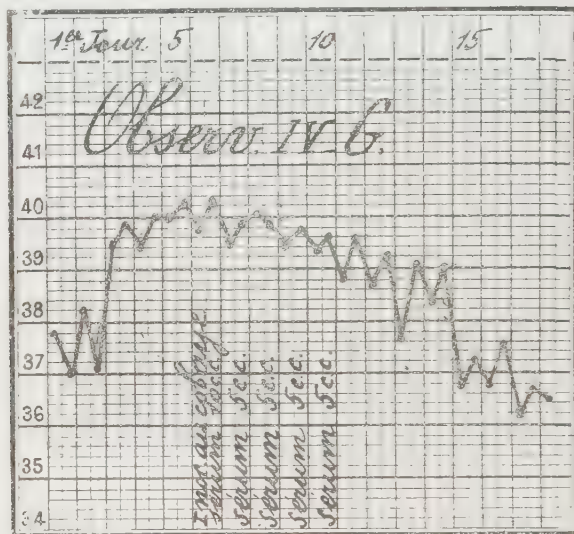
Quatrième injection de 5 cent. cubes, le 27. Le lendemain, amélioration des symptômes généraux, urines : 4 litres 500. Température toujours élevée.

Cinquième injection, le 28, 5 cent. cubes. Le lendemain matin, chute de la température. Urines : 6 litres.

A partir de ce moment, la défervescence se poursuit et le malade entre en convalescence. (*Courbe 17.*)

Ce cas, qui paraissait sévère au début, a évolué sans incidents vers la guérison. (Défervescence au 11<sup>e</sup> jour.)

*Inoculation positive au cobaye avec le sang du malade prélevé le 24 février (typhus expérimental).*



COURBE 17.

OBSERVATION V. — R..., trente ans, soldat infirmier. Non vacciné contre la fièvre typhoïde.

Cet homme n'a pas été en contact avec les Serbes, mais a soigné à l'infirmerie du *France-IV* les premiers malades atteints de typhus et a été porteur de poux.

S'est senti indisposé le 18 février, mais ne va à la visite que le 20 février et est envoyé à l'hôpital le 23 au soir; fièvre élevée en plateau avec crochet le 3<sup>e</sup> jour. Stupeur, céphalée, insomnie, délire, constipation. Langue sèche, rôtie, bouche fuligineuse, injection des conjonctives. Exanthème très net, généralisé au tronc et aux membres. Pouls mauvais : 120, très petit; cœur sans énergie, sourd. Urines rares. L'intensité des symptômes généraux, les fuliginosités de la bouche et des dents, l'état du cœur et du pouls font porter un mauvais pronostic.

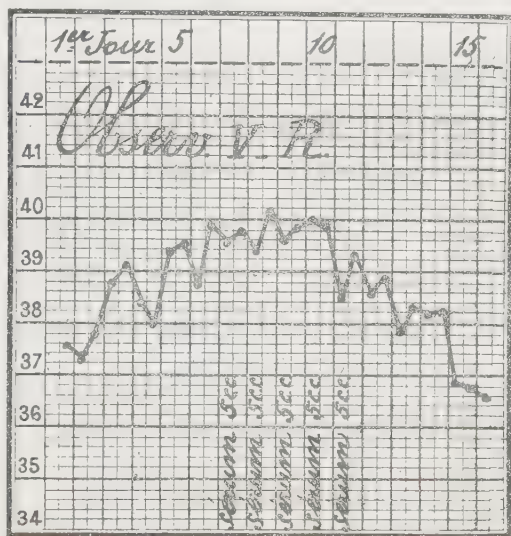
On pratique, le 26 matin, une injection de 5 cent. cubes de sérum, renouvelée le 27.

Le 28 (9<sup>e</sup> jour de la maladie), on note une amélioration sensible de l'état

général; stupeur moindre, le délire disparaît, la bouche se nettoie, les urines sont plus abondantes.

On refait les 28, 29 février et 1<sup>er</sup> mars trois autres injections de sérum; la maladie, qui avait semblé comporter au début un pronostic défavorable, évolue rapidement vers la guérison, et la défervescence se produit le 1<sup>er</sup> mars au 11<sup>e</sup> jour de la maladie. (*Courbe 18.*)

Séro-diagnostic négatif. Hémoculture pratiquée au 8<sup>e</sup> jour de la maladie, négative. Recherche du spirille d'Obermeier, négative.



COURBE 18.

OBSERVATION VI. — P..., âgé de vingt ans, soldat infirmier. Vacciné contre la fièvre typhoïde. Se sent fatigué depuis le 15 février, mais fait son service jusqu'au 22, date à laquelle il se présente à la visite. Est envoyé le jour même à l'hôpital.

A l'hôpital, on note : fièvre élevée en plateau avec céphalée, stupeur, insomnie, constipation, subdélire. Exanthème très net. Langue saburrale, sèche, injection des conjonctives. L'état général est assez satisfaisant. Pouls, 98, assez bon. Cœur normal, foie et rate normaux. Hémoculture négative. Recherche du spirille, négative.

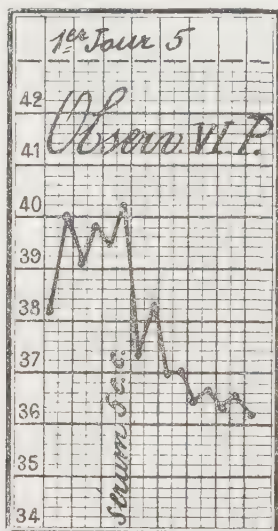
État stationnaire jusqu'au 24, avec fièvre en plateau, légère stupeur. La langue se sèche, mais la bouche n'est pas fuligineuse. L'exanthème est très net, pétéchiol.

On pratique, le 24 au soir, une injection de 5 cent. cubes de sérum; le lendemain, amélioration brusque de tous les symptômes avec chute de la température qui tombe de 40° à 37°4. Il n'est pas fait de nouvelle injection et la convalescence se poursuit à partir de ce jour sans incidents. (*Courbe 19.*)

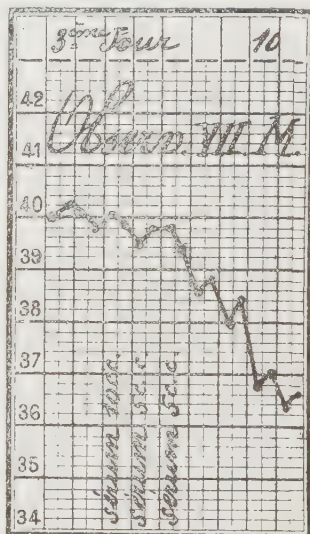
OBSERVATION VII. — M..., matelot électricien à bord de la *Lorraine*, entre à l'hôpital le 29 février 1916, avec la mention : « Céphalée. Température, 40°; taches suspectes. »

La *Lorraine* fait depuis un mois et demi le transport des soldats serbes d'Albanie à Corfou et à Bizerte. Le malade a été appelé par son service dans les parties du bâtiment occupées par les Serbes et a été porteur de poux.

Vacciné contre la fièvre typhoïde, a eu récemment une paratyphoïde. Début brusque le 25 février par de la fièvre et de la céphalée. Se sentait indisposé depuis trois jours environ, mais faisait son service. (Courbe 20.)



COURBE 19.



COURBE 20.

A l'arrivée à l'hôpital, on note : température élevée en plateau 39°-40°; céphalée, constipation, insomnie. Langue saburrale, sèche, stupeur et sub-délire. Hyperesthésie cutanée. Présence d'un exanthème très net sur le dos, les flancs, la poitrine, les cuisses. Légère injection des conjonctives. Surdité. Abdomen, foie, rate, normaux. Pouls petit, rapide : 104. Cœur sourd.

Hémoculture négative. Recherche du spirille d'Obermeier, négative. On fait le jour même une injection de 10 cent. cubes de sérum antiexanthématique; nouvelle injection de 5 cent. cubes le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>er</sup> mars.

Le 3 mars, chute de la température avec amélioration des symptômes; la défervescence se poursuit les jours suivants et le malade entre en convalescence (défervescence au 9<sup>e</sup> jour).



C. — Observations du D<sup>r</sup> R. Potel, médecin de 1<sup>re</sup> classe de la Marine, médecin traitant de l'Hôpital permanent de Sidi-Abdallah (Tunisie). — Deuxième série de 7 cas.

La *France IV* a procédé, dans les journées des 4, 5 et 6 février, au débarquement des malades serbes qui ont été répartis dans les trois hôpitaux de Sidi-Abdallah.

Aucun cas de typhus ne put être diagnostiqué chez les Serbes avec certitude dans les semaines qui suivirent et aucun cas de contagion ne fut observé dans le personnel infirmier jusqu'au 25 février.

A cette date, le matelot infirmier P..., en service à l'Hôpital complémentaire n° 2, salle 13, tombe malade et est envoyé à l'hôpital; cet homme présente un typhus bénin, avec exanthème discret et défervescence brusque au 5<sup>e</sup> jour, il n'a pas été traité par le sérum.

Quatre autres cas graves et d'une netteté de symptômes remarquable se déclarent les jours suivants : 3 à l'Hôpital n° 2, dans le personnel de la même salle 13, et 1 à l'Hôpital complémentaire n° 1.

OBSERVATION VIII. — D..., trente-huit ans, sous-maître infirmier, en service à l'Hôpital complémentaire n° 2, salle 13.

Cet homme n'a pas été vacciné contre la typhoïde, mais a eu cette maladie il y a 14 mois à l'Hôpital maritime de Brest (hémoculture positive). A été porteur de poux.

Début brusque le 27 février par de la fièvre, des courbatures, de la céphalalgie. Se sentait fatigué depuis une huitaine de jours auparavant.

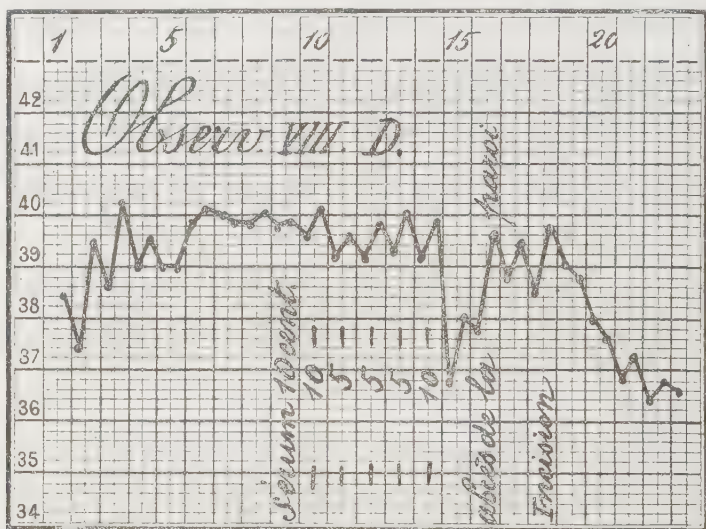
Entre à l'hôpital le 2 mars. A cette date, on note : fièvre élevée entre 39° et 40° depuis 4 jours; céphalée frontale intense. Insomnie, constipation. Légère injection conjonctivale. Prostration. Quelques taches roses surélevées sur les flancs, le dos, la naissance des cuisses et le pourtour des aisselles. Langue saburrale, sèche. Rate percutable, non hypertrophiée. Foie et abdomen normaux. N'a pas eu d'épistaxis. Quelques râles de bronchite disséminés. Pouls rapide, 100. Cœur bien frappé. Etat général médiocre, homme fatigué, prématurément vieilli.

État stationnaire les jours suivants; température en plateau. Le 6 mars, l'éruption très abondante se fonce et ne disparaît plus à la pression. Des marbrures apparaissent entre les taches. Langue très sèche, bouche fuligineuse. Trémulation des lèvres et de la langue. Le facies est vultueux. Le délire apparaît, violent.

Le diagnostic qui, jusqu'alors, avait été hésitant, s'impose en raison des caractères de l'éruption et des symptômes généraux. On commence alors seulement le traitement par le sérum antiexanthématique, au 9<sup>e</sup> jour de la maladie. Première injection : 10 cent. cubes.

A partir de ce moment, la température qui, jusqu'ici, avait présenté une fixité remarquable à 40°, commence à osciller et baisse légèrement. Les symptômes généraux ne paraissent pas modifiés. Le délire toutefois disparaît et fait place à une stupeur profonde avec adynamie.

Injections de 5 cent. cubes les 7, 8, 9, 10 mars, sans autres modifications. Le 11 mars, l'état du malade paraît très inquiétant; il est dans un état semi-comateux, ne répond pas aux questions posées, s'alimente avec difficulté. Le pouls est petit, rapide : 110. Cœur sans énergie, assourdi. Dyspnée intense: 44, avec râles de congestion aux deux bases. Langue sèche, rôtie, frémissante; sueurs profuses, myosis, selles et urines involontaires, soubresauts tendineux. L'éruption est très abondante, pétéchiale.



COURBE 21.

En présence de ces symptômes alarmants, et nous rappelant que, dans un cas analogue, une forte dose de sérum a amené des résultats inespérés (observation III), on pratique une injection de 10 cent. cubes de sérum anti-exanthématique. Le lendemain, la température est tombée brusquement de 40° à 36°8. Le malade a un peu dormi la nuit et se sent mieux. L'intelligence s'éveille. La respiration est à 22, calme et régulière. Le pouls est assez bien frappé à 82. Les urines sont abondantes, volontaires. L'adynamie toutefois persiste et le malade est très fatigué.

Le soir, la température se relève un peu, 38°, pour redescendre le lendemain. La convalescence semble commencer, quand un léger accident survient; une injection de sérum artificiel a provoqué la formation d'un vaste abcès du flanc gauche. La température se relève autour de 39°.

Le 16 mars, incision de l'abcès, pas de pus collecté. La température tombe les jours suivants, l'état général s'améliore et le malade entre en convalescence. (Courbe 21.)

Deux hémocultures, pratiquées aux 9<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> jours de la maladie, négatives.

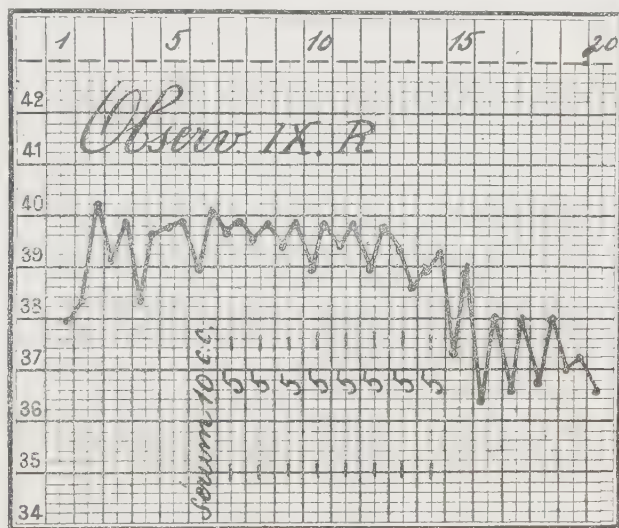
Recherche du spirille de l'hématozoaire, négative. L'inoculation au cobaye du sang de ce malade a provoqué un typhus expérimental caractéristique.

OBSERVATION IX. — Le R..., trente-quatre ans, second maître infirmier, Hôpital complémentaire n° 1. A été porteur de poux.

N'a pas été vacciné contre la fièvre typhoïde, mais a eu, lui aussi, cette maladie à l'âge de vingt ans.

Début brusque le 1<sup>er</sup> mars, après une huitaine de jours d'indisposition par de la céphalée et de la fièvre.

Entre à l'hôpital le 5 mars au matin, avec les symptômes suivants : fièvre continue depuis 5 jours, oscillant entre 39° et 40°, avec crochet à 38° le qua-



COURBE 22.

trième jour. Céphalée frontale. Insomnie. Constipation. Légère injection conjonctivale. Rougeur diffuse du pharynx. Langue saburrale, un peu sèche. Foie et rate normaux. Pas de symptômes abdominaux. Eruption très abondante de taches roses, surélevées, généralisée à tout le tégument. Pouls rapide : 98, cœur un peu sourd.

Séro-diagnostic et hémoculture négatifs. Recherche du spirille et de l'hématozoaire, négative.

Le lendemain, l'exanthème est très net, pétéchiial; taches violacées et marbrures. Le délire apparaît; la langue est rôtie, trémulante, les gencives saignantes, bouche fuligineuse. Le pouls est petit, rapide : 100; le cœur est nettement embryocardique. Urines assez abondantes : 2 litres, mais renfermant une forte proportion d'albumine et du sang. Hyperesthésie cutanée. Selles et urines involontaires. L'état du malade est assez inquiétant.

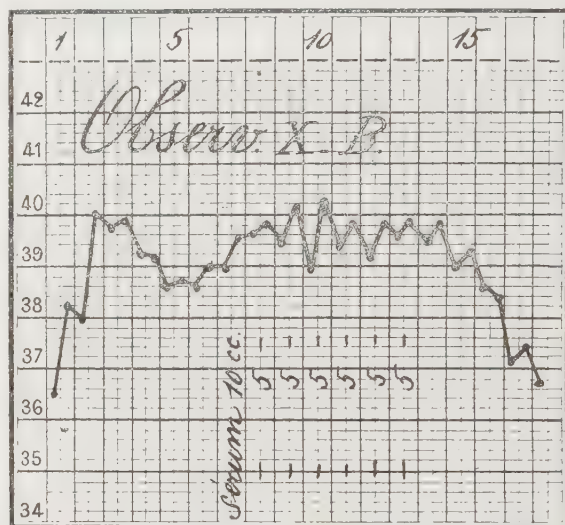
On pratique une injection de 10 cent. cubes de sérum antiexanthématique. Les 7, 8, 9, 10 mars, injection de 5 cent. cubes de sérum.

Le 11 mars, 11<sup>e</sup> jour de la maladie, l'état du malade qui, jusqu'alors, n'avait pas paru modifié, présente une amélioration sensible; le délire a disparu, la langue est humide, les urines sont abondantes; il n'y a plus d'incontinence des matières. La température est toujours élevée. Dernière injection de 5 cent. cubes le 11 mars. (*Courbe 22.*)

L'amélioration se poursuit les jours suivants, la température s'abaisse avec quelques oscillations et le malade entre en convalescence.

OBSERVATION X. — B..., vingt et un ans, matelot infirmier à l'Hopital complémentaire n° 2, salle 13.

Vacciné contre la fièvre typhoïde, a été porteur de poux.



COURBE 23.

Début brusque, en pleine santé, le 4 mars, par des courbatures et de la fièvre.

Entre à l'hôpital le 6 mars : fièvre continue aux environs de 40°. Céphalée, insomnie. Légère injection conjonctivale. Constipation. Langue un peu sèche. Foie et rate normaux; pas de symptômes abdominaux. Facies rouge, vultueux, rougeur diffuse du pharynx, surdité.

L'éruption apparaît le 8 mars, discrète sur le pourtour des aisselles, les cuisses, la poitrine, le dos et se fonce les jours suivants.

Séro-diagnostic et hémoculture négatifs. Recherche du spirille d'Obermeier et de l'hématozoaire, négative.

Injection de sérum antiexanthématique, 10 cent. cubes le 10 mars (au 6<sup>e</sup> jour de la maladie); 5 cent. cubes les jours suivants jusqu'au 16 mars.

La maladie évolue d'une façon remarquablement bénigne, sans délire ni stupeur, sans aucun symptôme inquiétant et la défervescence survient le 19 mars, au 15<sup>e</sup> jour de la maladie. (*Courbe 23.*)

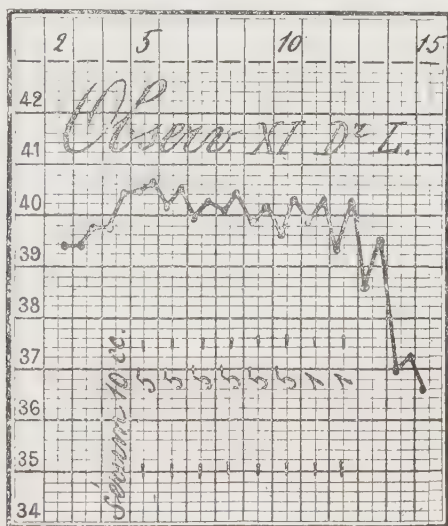


OBSERVATION XI. — D<sup>r</sup> L..., trente et un ans, médecin de 1<sup>re</sup> classe de la marine. Hôpital complémentaire n° 2. Vacciné contre la fièvre typhoïde.

M. L... est le chef du service qui a déjà envoyé à l'hôpital trois infirmiers atteint de typhus. Comme tous les médecins qui ont soigné les Serbes, il a été porteur de poux.

Se sentait indisposé depuis quelques jours, quand, le 9 mars au soir, il est pris subitement de malaise général avec fièvre et céphalée.

Entre à l'hôpital le 11 mars. On note : température élevée, en plateau aux environs de 40°. Céphalée frontale intense. Constipation. Insomnie. Légère injection conjonctivale, rougeur diffuse du pharynx. Présence sur tout le tégument d'une éruption d'éléments roses, surélevés, extrêmement abondants. Pas de symptômes abdominaux. Foie et rate normaux. Pouls rapide : 94. Le cœur présente à la base un roulement au premier bruit. Toux sèche,



COURBE 24.

quinteuse, sans signes stéthoscopiques. Légère excitation. Urines rares, chargées. Langue un peu sèche.

Hémoculture négative. Recherche du spirille et de l'hématozoaire, négative.

L'intensité des symptômes généraux et l'abondance de l'éruption doivent faire porter un pronostic sévère.

M. L... a suivi nos précédentes expériences avec le sérum antiexanthématique et a été très frappé des résultats obtenus. Il sait de quelle affection il est atteint; son moral est néanmoins excellent et il se montre plein de confiance dans les résultats du traitement.

Première injection de 10 cent. cubes le 11 mars. Le lendemain, le malade accuse une amélioration sensible. Il a un peu dormi la nuit. L'excitation a disparu. La céphalée est moindre, les urines sont plus abondantes, la langue est humide.

On pratique les jours suivants, du 12 au 17 mars, une injection quotidienne de 5 cent. cubes de sérum.

La maladie évolue d'une façon remarquablement bénigne, bien que la température ne paraisse pas modifiée et sans aucun symptôme inquiétant. Il n'y a ni stupeur, ni délire; la céphalée disparaît, le sommeil revient rapidement. La langue reste humide, à peine saburrale. Les urines sont abondantes, le cœur et le pouls énergiques. L'éruption, très abondante et violacée du début, disparaît peu à peu et est à peine visible le 17 mars (9<sup>e</sup> jour de la maladie).

La défervescence survient enfin, trois jours plus tard, le 20 mars et le malade entre en convalescence. (*Courbe 24.*)

Les observations qui suivent nous ont été communiquées par M. le D<sup>r</sup> Scoarnec, médecin traitant à l'annexe serbe de l'Hôpital maritime permanent de Sidi-Abdallah.

C'est seulement à la fin de février que des cas de typhus purent être diagnostiqués avec certitude chez des soldats serbes en traitement à Sidi-Abdallah.

L'évolution de cette maladie ayant été en général assez bénigne chez les Serbes, et notre provision de sérum étant limitée, nous avons réservé le traitement par le sérum à quelques cas très graves, dans lesquels une issue fatale paraissait à redouter. Là, encore, les résultats ont été remarquables.

OBSERVATION XII. — D. M..., soldat serbe. A été porteur de poux. Non vacciné contre la fièvre typhoïde.

En traitement à l'hôpital depuis le 9 février pour fatigue générale, est pris brusquement, le 28 février, de fièvre avec céphalée, constipation, injection conjonctivale, insomnie. Langue saburrale sèche; pas de symptômes abdominaux, foie et rate normaux.

Séro-diagnostic négatif pour la fièvre typhoïde et les paratyphoïdes. Hémo-culture négative.

Apparition, le 22 mars, d'un exanthème discret, violacé, sur le pourtour des aisselles et la poitrine. Délire.

Le 3 mars, aggravation subite de l'état général; le malade semble dans le coma. Selles et urines involontaires, sueurs profuses. Langue sèche, rôtie, ataxique. État typhique très prononcé. Dyspnée intense : 40. Pouls petit, irrégulier, extrêmement rapide : 130. Cœur lointain embryocardique. Raideur de la nuque. Trismus.

L'état du malade semblant désespéré, on pratique une injection de 10 cent. cubes de sérum antiexanthématique.

Le lendemain, chute de la température de près de 2° avec amélioration considérable de l'état général; le malade a repris connaissance et s'alimente seul. Disparition des symptômes méningés. Plus de dyspnée. Le pouls est encore rapide, mais régulier et mieux frappé. La langue est humide.

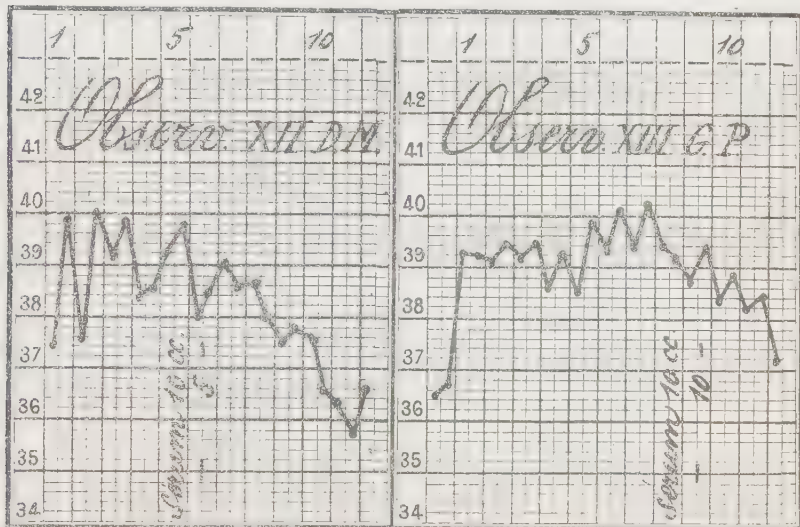
Deuxième injection de 5 cent. cubes de sérum le 4 mars.

Le 5, l'amélioration se maintient; la langue se nettoie, les urines sont abondantes (*Courbe 25*).

Il n'est plus fait de nouvelle injection; la défervescence se poursuit les jours suivants et le malade entre en convalescence.

OBSERVATION XIII. — G. P..., sergent serbe. N'a pas été vacciné contre la fièvre typhoïde. A été porteur de poux.

Entre à l'hôpital le 13 mars, dans l'état suivant: fièvre continue depuis 4 jours avec constipation, céphalée, légère injection conjonctivale, insomnie,



COURBE 25.

COURBE 26.

langue saburrale sèche; rate et foie normaux: pas de symptômes abdominaux. Présence d'un exanthème très net sur le tronc et les membres.

Séro-diagnostic négatif. Hémoculture négative. Recherche du spirille et de l'hématozoaire, négative.

Le 18 mars, 8<sup>e</sup> jour de la maladie, l'état du malade s'est aggravé et inspire de vives inquiétudes: état typhique très prononcé. Langue sèche. Pouls petit, rapide; cœur embryocardique. Dyspnée. Délire violent. L'éruption est nettement pétéchiale.

On pratique une injection de 10 cent. cubes de sérum antiexanthématique le 18 mars au matin.

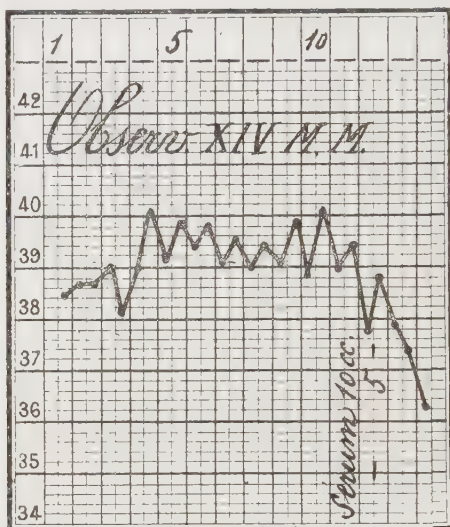
Le lendemain, chute de la température: 38°. Les symptômes généraux sont très améliorés.

Deuxième injection de 5 cent. cubes le 19 mars. (*Courbe 26*.)

La défervescence se poursuit les jours suivants, l'état général se relève et le malade entre en convalescence le 21 mars, au 12<sup>e</sup> jour de la maladie.

OBSERVATION XIV. — M. M., adjudant serbe. Vacciné contre la fièvre typhoïde. A été porteur de poux.

Entre à l'hôpital le 13 mars. Début brusque 7 jours auparavant par de la fièvre, de la céphalalgie, de la constipation, de l'insomnie. A l'arrivée, on note : température élevée en plateau, entre 39° et 40°. Céphalée, légère injection conjonctivale. État typhique prononcé : constipation, langue sèche, rôtie. Délire. Exanthème très net, généralisé à tout le tégument : taches



COURBE 27.

violacées et marbrures. Pas de symptômes abdominaux. Foie et rate normaux.

Hémoculture négative. Séro-diagnostic, recherche du spirille, négatifs.

Le 17 mars, l'état du malade est très inquiétant : stupeur profonde, langue sèche, trémulante, pouls petit, rapide. Dyspnée. Raideur de la nuque et des membres. Soubresauts tendineux. Délire, sucurs. Selles et urines involontaires. L'éruption est nettement pétéchiale.

Injection de 10 cent. cubes de sérum antiexanthématique le 17 mars. Le lendemain, chute de la température de près de 2°, avec amélioration considérable de l'état général. La température se relève un peu le soir.

Deuxième injection de 5 cent. cubes de sérum le 18 au soir. Nouvelle chute de la température le lendemain. (Courbe 27.)

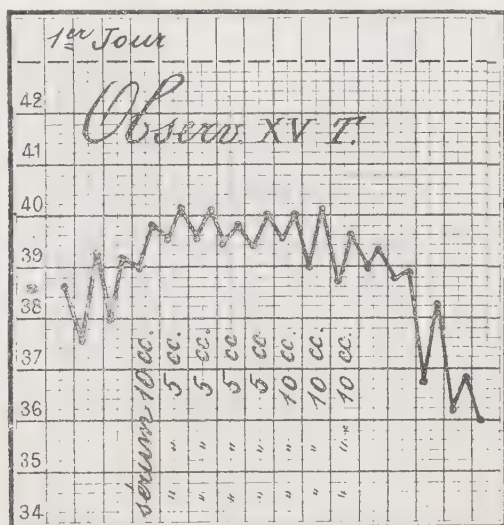
A partir de ce moment, la défervescence se poursuit régulièrement et le malade entre en convalescence.



D. — Observations du D<sup>r</sup> R. Potel, médecin de 1<sup>re</sup> classe de la Marine, médecin traitant de l'Hôpital permanent de Sidi-Abdallah (Tunisie). — Troisième série de 17 cas.

OBSERVATION XV. — T..., vingt-deux ans, matelot infirmier à l'Hôpital temporaire n° 1. Vacciné contre la fièvre typhoïde. A été porteur de poux. Début brusque le 19 mars, après 2 ou 3 jours de fatigue générale, par de la fièvre avec céphalée.

Entre à l'hôpital le 22 mars. A cette date, on note : fièvre continue élevée avec légère stupeur et céphalée frontale intense, insomnie, tendance à la



Courbe 28.

constipation, facies vultueux, légère injection conjonctivale, langue saburrale un peu sèche, pas de symptômes abdominaux, foie et rate normaux, toux sèche, quinteuse, sans signes stéthoscopiques. Pouls petit, rapide : 114. Présence d'un exanthème très abondant, rose violacé, généralisé à tout le tégument. Enanthème buccal très net. Urines peu abondantes, chargées.

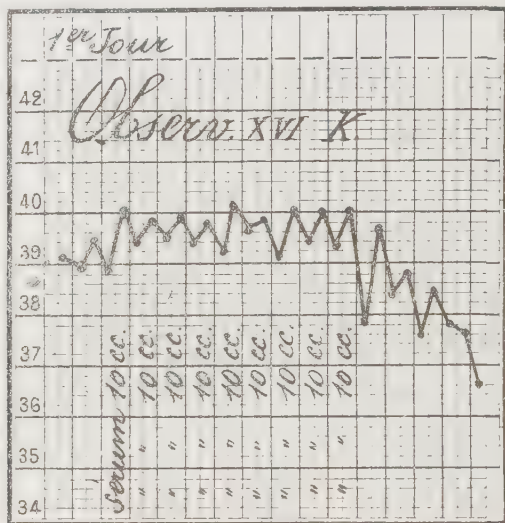
Recherche du spirille et de l'hématozoaire, négative; hémoculture, rien ne pousse.

On commence le jour même le traitement par le sérum antiexanthématique : première injection de 10 cent. cubes le 22 mars (4<sup>e</sup> jour de la maladie), injection de 5 ou 10 cent. cubes les jours suivants jusqu'au 29 mars.

Dès le lendemain de la première injection, le malade accuse une amélioration sensible; il se sent mieux, la céphalée est moindre, il a un peu dormi la nuit. Les urines sont plus abondantes, le pouls est moins rapide : 100. La langue est humide. La maladie évolue les jours suivants d'une façon remarquablement bénigne, sans aucun symptôme inquiétant. La température ne présente à aucun moment le plateau habituel du typhus; mais, au contraire,

elle accuse, dès le début du traitement, des oscillations quotidiennes de près de 1°. Il n'y a ni stupeur, ni délire. La langue reste constamment humide. La céphalée, l'insomnie disparaissent rapidement. Les urines atteignent bientôt 3 et 4 litres. Le poulx et le cœur restent bons. Il n'y a pas d'évacuations involontaires. La défervescence, esquissée le 11<sup>e</sup> jour (38°7), survient définitivement le 1<sup>er</sup> avril et le malade entre en convalescence. Aucune complication. (Courbe 28.)

OBSERVATION XVI. — K..., vingt-deux ans, matelot infirmier à l'Hôpital complémentaire n° 1. Vacciné contre la fièvre typhoïde. A été porteur de poux. Début le 24 mars par de la céphalée et de la fièvre. Se sentait indisposé depuis la veille.



COURBE 29.

Entre à l'hôpital le 26 mars (3<sup>e</sup> jour de la maladie), présentant les symptômes suivants : fièvre continue, élevée avec stupeur et céphalée frontale intense ; insomnie, légère injection conjonctivale, facies vultueux, langue très saburrale, un peu sèche ; constipation, sans autres symptômes abdominaux. Foie et rate normaux. Présence d'un exanthème très abondant généralisé. Léger énanthème buccal. Poulx rapide, hypotendu. Cœur assez bien frappé. Urines de moyenne abondance, très chargées.

Hémoculture, rien ne pousse. Recherche du spirille et de l'hématozoaire, négative.

On commence le traitement par le sérum antiexanthématique le jour même de l'entrée du malade à l'hôpital (3<sup>e</sup> jour de la maladie). Première injection : 10 cent. cubes le 26 mars. Injections quotidiennes de 10 cent. cubes les jours suivants.

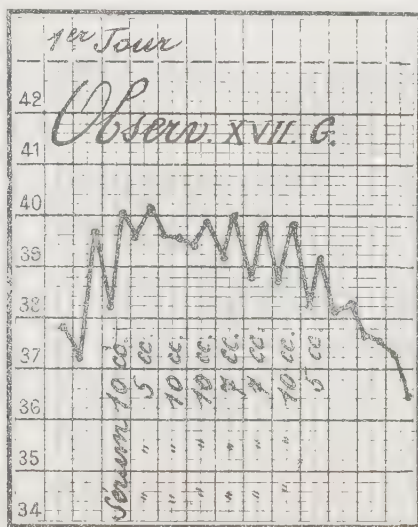
L'évolution de la maladie rappelle en tous points celle du malade précédent ; la température oscille constamment, sans plateau. L'état général reste satisfaisant, bien que l'éruption soit extrêmement abondante et devienne

pétéchiale. On ne relève aucun symptôme nerveux, en dehors d'une légère somnolence. Le pouls et le cœur restent bons. Les urines sont abondantes.

La défervescence s'annonce le 4 avril, au 12<sup>e</sup> jour de la maladie (37°9) et se poursuit les jours suivants. Le malade entre en convalescence et n'a présenté aucune complication (*Courbe 29*).

OBSERVATION XVII. — G..., vingt-quatre ans, matelot infirmier à l'hôpital Notre-Dame-de-Sion de Bizerte. Vacciné contre la fièvre typhoïde. A été porteur de poux.

Entre à l'hôpital le 28 mars, au 3<sup>e</sup> jour d'un typhus d'allures graves, en



COURBE 30.

raison de l'intensité des symptômes généraux et de l'abondance de l'éruption. Celle-ci devient bientôt presque confluyente et envahit tout le tégument, y compris les mains et les pieds.

Hémoculture, rien ne pousse. Recherche du spirille et de l'hématozoaire, négative.

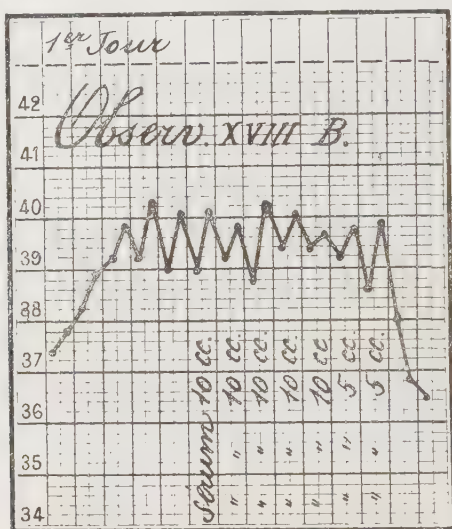
On commence le traitement par le sérum antiexanthématique le jour même de l'entrée du malade à l'hôpital (3<sup>e</sup> jour de la maladie) : première injection (10 cent. cubes) le 28 mars ; injections de 7 cent. cubes les jours suivants jusqu'au 3 avril.

Dès le lendemain de la première injection, on note une amélioration sensible de l'état général. La maladie évolue les jours suivants d'une façon très bénigne, sans aucun symptôme inquiétant : les symptômes nerveux sont totalement absents. La langue reste humide. Les urines sont abondantes. La température présente, dès le début du traitement, de grandes oscillations quotidiennes de plus de 1°. L'éruption s'efface peu à peu et est à peine visible le 3 avril. La défervescence se produit enfin le 4 avril, au 10<sup>e</sup> jour de la maladie, et le malade entre en convalescence. Pas de complications. (*Courbe 30.*)

OBSERVATION XVIII. — M. B..., vingt-deux ans, médecin auxiliaire de la marine à bord du navire-hôpital *Sphinx*, bâtiment qui assure le transport des malades serbes de Corfou à Sidi-Abdallah. Vacciné contre la fièvre typhoïde; a été porteur de poux.

Entre à l'hôpital le 28 mars, au 6<sup>e</sup> jour de la maladie, présentant les symptômes bien nets d'un typhus grave; l'éruption est extrêmement abondante et recouvre tout le tégument, y compris les membres. La langue est très sèche, rôtie. Les urines sont peu abondantes : 600 grammes par 24 heures. Céphalée très prononcée; stupeur; le moral du malade est mauvais.

Hémoculture, rien ne pousse; recherche du spirille et de l'hématozoaire, négative.



Courbe 31.

On commence le traitement par le sérum antiexanthématique le jour même de l'entrée de l'hôpital : première injection de 10 cent. cubes le 28 mars (6<sup>e</sup> jour de la maladie). Injection de 10, puis 5 cent. cubes les jours suivants jusqu'au 3 avril. Dès le lendemain de la première injection, on note une amélioration sensible; le malade a un peu dormi, la stupeur a disparu, la céphalée est moindre, la langue est humide, les urines sont plus abondantes.

L'évolution de la maladie se poursuit les jours suivants d'une façon remarquablement bénigne; la température présente chaque jour de grandes oscillations de plus de 1°; il n'y a aucun symptôme nerveux; les urines atteignent rapidement 3, puis 4 litres. L'éruption s'efface peu à peu, puis disparaît complètement le 2 avril. La défervescence survient enfin le 4 avril, au 12<sup>e</sup> jour de la maladie et le malade entre en convalescence. Pas de complications. (Courbe 31.)

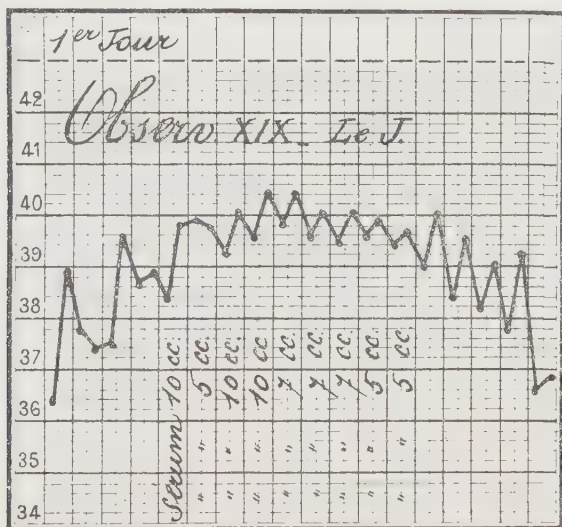


OBSERVATION XIX. — Le J..., vingt-cinq ans, matelot infirmier à bord du *Sphinx*. Vacciné contre la fièvre typhoïde. A été porteur de poux.

Entre à l'hôpital le 28 mars, malade depuis 5 jours. Cet homme est atteint d'un typhus grave, avec symptômes généraux très accusés et éruption généralisée extrêmement abondante. La température, après un crochet le 4<sup>e</sup> jour, est en plateau aux environs de 40.

Hémoculture, rien ne pousse. Recherche du spirille et de l'hématozoaire, négative.

On pratique une première injection de 10 cent. cubes, le jour même de l'entrée à l'hôpital (3<sup>e</sup> jour de la maladie). Cette injection est suivie le lendemain d'une légère amélioration de l'état général.



COURBE 32.

Injections de 10 ou 5 cent. cubes les jours suivants jusqu'au 5 avril. Comme dans les cas précédents, la maladie évolue d'une façon très bénigne; l'état général reste satisfaisant. Il n'y a pas de symptômes nerveux. La température cesse d'être en plateau et oscille dès la deuxième injection. Le pouls et le cœur restent constamment bons et ne dépassent pas 80, l'éruption pâlit.

La défervescence, retardée par la présence d'un peu de congestion pulmonaire, s'annonce le 15<sup>e</sup> jour (38°4) et se poursuit les jours suivants. Le malade entre en convalescence et n'a présenté aucune complication. (Courbe 32.)

OBSERVATION XX. — R..., vingt-six ans, matelot aide-infirmier du *Sphinx*. Vacciné contre la fièvre typhoïde. A été porteur de poux.

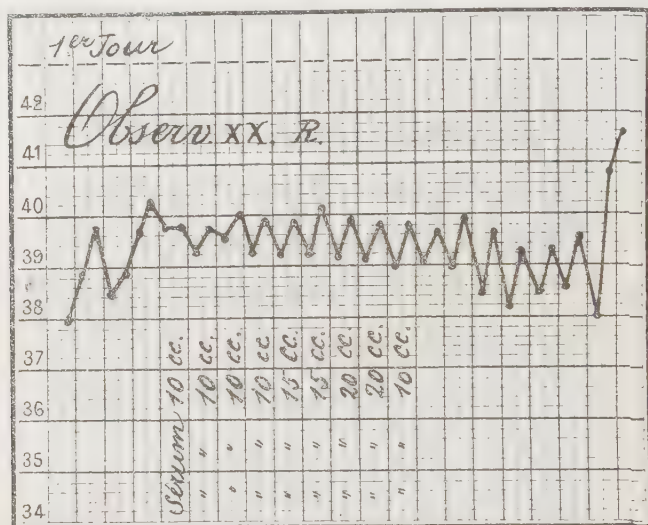
Entre à l'hôpital le 30 mars 1916, au 5<sup>e</sup> jour d'un typhus grave, avec symptômes généraux très accusés et exanthème extrêmement abondant, généralisé à tout le tégument. Enanthème buccal net. Stupeur profonde avec

adynamie. Langue sèche; pouls petit, rapide (120); cœur embryocardique, voix cassée, assourdie; urines peu abondantes : 800 grammes par 24 heures; râles de congestion aux bases. La température, après un crochet le 3<sup>e</sup> jour, est en plateau aux environs de 40°.

Hémoculture, rien ne pousse. Recherche du spirille et de l'hématozoaire, négative.

Cet homme est un ancien tuberculeux, ayant déjà fait plusieurs séjours dans les hôpitaux pour bronchite des sommets et hémoptysies.

On pratique une première injection de 10 cent. cubes de sérum, le jour même de l'entrée à l'hôpital (5<sup>e</sup> jour de la maladie). Injections quotidiennes de 10 cent. cubes les jours suivants, jusqu'au 7 avril.



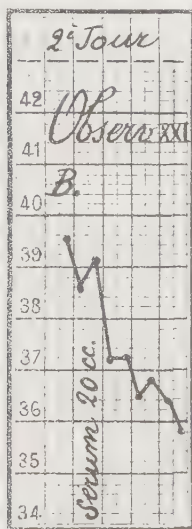
COURBE 33.

Dès les premières injections, la température cesse d'être en plateau et présente des oscillations de près de 1°. La langue redevient humide. Les urines atteignent rapidement 2 litres, puis 2 lit. 500. La stupeur disparaît; il n'y a pas de délire. Toutefois, l'adynamie persiste et va s'accroissant jusqu'au 4 avril; à cette date, l'état du malade est assez inquiétant; le pouls est à 140, à peine perceptible, le cœur est sourd, lointain, embryocardique. Il y a de la laryngite et une dyspnée intense (46) avec nombreux râles de congestion dans les deux poumons. Les symptômes cérébraux font néanmoins complètement défaut et le malade a toute sa connaissance. Il s'alimente facilement et les urines sont assez abondantes, quoiqu'il y ait rétention. Cet état persiste jusqu'au 7 avril. A cette date (13<sup>e</sup> jour de la maladie), une amélioration sensible de l'état général survient; le pouls est plus énergique, moins rapide (100); la dyspnée est moindre; les oscillations de la température sont plus marquées; les urines très claires atteignent 3 litres. L'éruption a disparu. Le malade semble hors de danger et on suspend les injections de sérum. Malheureusement, une injection d'huile cam-

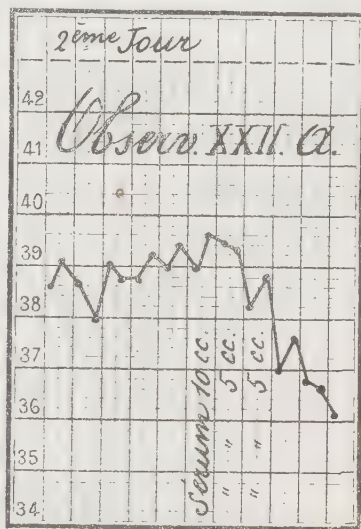
phrée, pratiquée à l'avant-bras droit, a provoqué la formation d'un vaste phlegmon. La défervescence ne se produit pas franchement, bien que la température descende chaque matin aux environs de 38°. Malgré des incisions précoces avec drainage, l'infection gagne peu à peu tout le membre supérieur. Un second phlegmon se produit dans les mêmes conditions à l'avant-bras gauche et le malade meurt de septicémie, le 15 avril 1916, après 21 jours de maladie. (Courbe 33.)

OBSERVATION XXI. — B..., vingt-six ans, matelot infirmier à l'Hôpital complémentaire n° 1. Vacciné contre la fièvre typhoïde. A été porteur de poux.

Entre à l'hôpital le 31 mars 1916, au troisième jour de maladie. Il présente



COURBE 34.



COURBE 35.

une fièvre continue élevée avec céphalée frontale, stupeur, constipation, insomnie, injection conjonctivale. Exanthème discret au pourtour des aisselles et au dos; énanthème buccal net. Abolition des réflexes cutanées.

Hémoculture, rien ne pousse; recherche du spirille et de l'hématozoaire, négative.

On pratique une injection de 20 cent. cubes de sérum, le jour même de l'entrée à l'hôpital, 3<sup>e</sup> jour de maladie.

Le lendemain, chute brusque de la température qui tombe de 39° à 37°2 avec amélioration considérable de l'état général.

Il n'est plus fait de nouvelles injections et la convalescence commence. (Courbe 34.)

Le diagnostic de typhus a été confirmé chez ce malade par la présence de troubles caractéristiques dans la convalescence: hypothermie passagère, amaigrissement hors de proportion avec la gravité apparente et la durée de l'affection, troubles du sommeil, douleurs nocturnes dans les jambes, raideur de la marche, signe de Romberg, abolition des réflexes cornéen et pha-

ryngien, exagération des réflexes tendineux. Cet ensemble de symptômes se retrouve dans la convalescence de tous les cas de typhus, même les plus bénins et peut être considéré, à notre avis, comme la signature de l'affection.

OBSERVATION XXII. — Ahmed-ben-Mohamed, vingt-six ans, matelot *baharia*, détaché à l'Hôpital maritime, où il assure le service des trains sanitaires. Vacciné contre la fièvre typhoïde. A été porteur de poux.

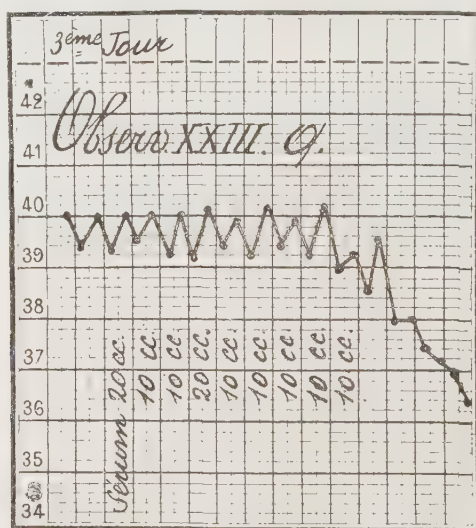
Cet homme arrive dans notre service le 3 avril 1916, au 7<sup>e</sup> jour d'un typhus de moyenne gravité avec exanthème discret et état typhique assez prononcé. La température présente un crochet le 3<sup>e</sup> jour et oscille autour de 39°.

Hémoculture, rien ne pousse; recherche du spirille et de l'hématozoaire, négative.

On pratique le jour même une injection de 10 cent. cubes de sérum (7<sup>e</sup> jour de maladie). Injections de 5 cent. cubes le 4 et le 5 avril.

L'état général s'améliore rapidement et la défervescence survient le 5 avril, au 9<sup>e</sup> jour de la maladie. Le malade entre en convalescence et n'a présenté aucune complication. (Courbe 35).

OBSERVATION XXIII. — Q..., trente-deux ans, quartier-maître chauffeur à bord du torpilleur « 3613 ». Vacciné contre la fièvre typhoïde. Entre à l'hôpital le 4<sup>er</sup> avril 1916, avec le diagnostic d'embarras gastrique fébrile. Cet



COURBE 36.

homme prétend n'avoir jamais eu de poux, mais ses affirmations doivent être suspectées. Il paraît avoir contracté son affection à Bône, où des cas de typhus ont été constatés, au cours d'un séjour fait dans cette ville par son bâtiment du 10 au 21 mars.

Il est envoyé dans notre service le 3 avril, au 5<sup>e</sup> jour d'un typhus grave, avec



exanthème très abondant, généralisé et symptômes généraux très accusés : insomnie persistante, langue sèche, stupeur profonde avec délire. Le pouls est petit, rapide; les urines sont peu abondantes : 1.600 grammes.

Hémoculture, rien ne pousse; recherche du spirille et de l'hématozoaire, négative.

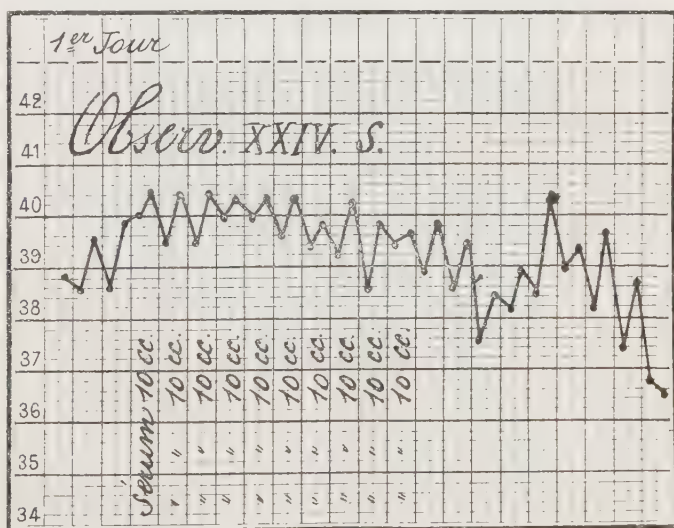
*L'inoculation au cobaye du sang de ce malade a provoqué un typhus expérimental caractéristique.*

On pratique une 1<sup>re</sup> injection de 20 cent. cubes de sérum le 3 avril, au 5<sup>e</sup> jour de la maladie. Cette injection est suivie, le lendemain, d'une légère amélioration de l'état général, la céphalée est moindre, le malade a un peu dormi la nuit, la langue est redevenue humide, les urines sont plus abondantes et atteignent 3 litres; le délire a disparu et fait place à de la somnolence.

Injections de 10 cent. cubes les jours suivants, jusqu'au 11 avril.

La maladie évolue d'une façon bénigne, sans symptômes inquiétants. Le pouls et le cœur restent bons; les urines sont abondantes. La température présente constamment de larges oscillations. Les symptômes nerveux se réduisent à un peu de torpeur avec somnolence continue; l'éruption pâlit peu à peu. La défervescence s'annonce le 11 avril, au 13<sup>e</sup> jour de la maladie et se poursuit les jours suivants. Le malade entre en convalescence et n'a présenté aucune complication. (*Courbe 36.*)

OBSERVATION XXIV. — S..., vingt cinq ans, matelot aide-infirmier à l'Hôpital complémentaire n° 1. Vacciné contre la fièvre typhoïde. A été porteur de poux.



COURBE 37.

Cet homme entre à l'hôpital le 4 avril 1916, au 4<sup>e</sup> jour d'un typhus grave, avec état typhique prononcé et exanthème généralisé très abondant. Langue saburrale sèche, pouls petit, rapide (100); urines peu abondantes (1.400 gr.

par 24 heures). La température, après un crochet le 3<sup>e</sup> jour, est en plateau à 40°. Il y a de la congestion pulmonaire et de la laryngite avec voix assourdie, chuchotante.

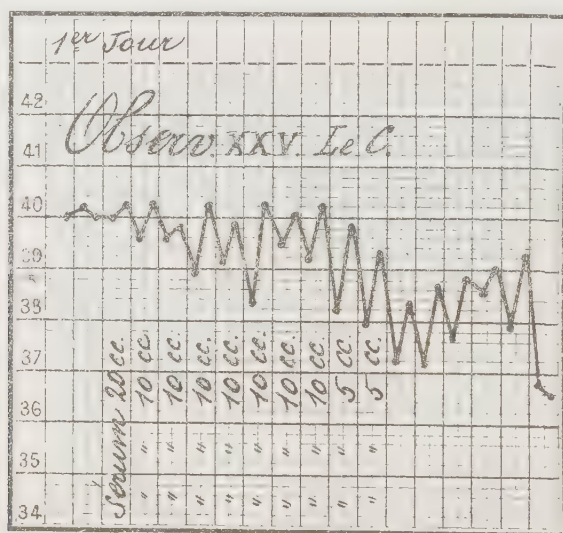
Hémoculture, rien ne pousse; recherche du spirille et de l'hématozoaire, négative.

On commence le jour même le traitement par le sérum antiexanthématique : 4<sup>e</sup> injection (10 cent. cubes) le 4 avril 1916. Injections de 10 cent. cubes les jours suivants jusqu'au 13 avril.

Comme dans les cas précédents, la maladie évolue d'une façon bénigne, bien que l'éruption, presque confluyente, envahisse tout le tégument, y compris les membres. La température présente, dès le début du traitement, des oscillations de près de 1°. Les symptômes nerveux n'apparaissent pas: la langue reste humide; le poulx et le cœur sont bons, à 90-96. Les urines atteignent rapidement 2, puis 3 litres. L'éruption disparaît peu à peu. La défervescence s'annonce le 12 avril (38°7), au 12<sup>e</sup> jour de la maladie, et se poursuit les jours suivants, quoique retardée par la persistance de la congestion pulmonaire. (Courbe 37.)

Le malade entre en convalescence et n'a pas présenté d'autre complication.

OBSERVATION XXV. — Le C..., vingt-huit ans, matelot aide-infirmier à l'Hôpital complémentaire n° 2. Vacciné contre la fièvre typhoïde. A été porteur de poux.



COURBE 38.

Entre à l'hôpital le 6 avril 1916, au troisième jour d'un typhus d'allures graves, en raison de l'intensité des symptômes généraux et de l'abondance de l'éruption. L'état typhique est très prononcé; il y a du délire avec excitation et trémulation des lèvres. La température est en plateau à 40°, sans oscillations depuis le début de la maladie; les urines sont peu abondantes

(800 gr. par 24 heures) et très chargées; le pouls est rapide, mal frappé; râles de congestion aux deux bases. Le pronostic paraît sévère.

Hémoculture, rien ne pousse; recherche du spirille et de l'hématozoaire, négative.

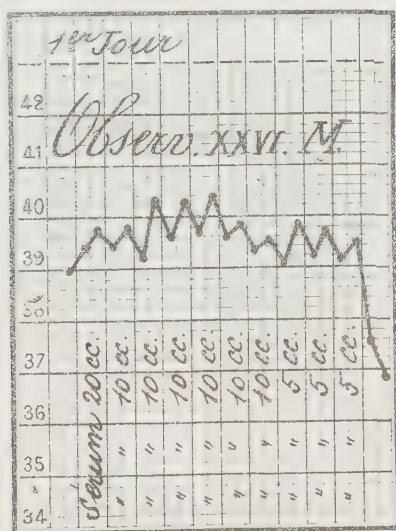
On pratique le jour même une première injection de 20 cent. cubes de sérum, qui est suivie le lendemain d'une légère amélioration de l'état général. Injections de 10 cent. cubes les jours suivants, jusqu'au 15 avril.

La maladie évolue avec une bénignité imprévue. Le délire s'atténue, puis disparaît; l'état général reste satisfaisant; le pouls et le cœur sont bons. Les urines atteignent rapidement 2 litres. La langue reste humide. La température commence à osciller dès le début du traitement et présente des variations quotidiennes de plus de 1°; la courbe est même bientôt complètement déformée et s'abaisse à 38°4, le 8<sup>e</sup> jour. L'éruption, presque confluent au début, disparaît peu à peu.

La défervescence s'annonce le 11<sup>e</sup> jour (38°2) et se poursuit les jours suivants, bien que retardée par la persistance de la congestion pulmonaire. Le malade entre en convalescence et n'a présenté aucune autre complication. (Courbe 38.)

OBSERVATION XXVI. — Mohamed-ben-Ali, vingt-six ans, matelot *baharia*, détaché à l'Hôpital maritime, où il assure le service des trains sanitaires. Vacciné contre la fièvre typhoïde. Ne se souvient pas avoir été porteur de poux.

Entre à l'hôpital le 7 avril 1916, au deuxième jour de la maladie.



COURBE 39.

Cet homme présente un typhus sévère, avec symptômes généraux très accusés. L'exanthème apparaît les jours suivants, assez abondant. Température en ascension continue depuis le début de la maladie, au-dessus de 39°.

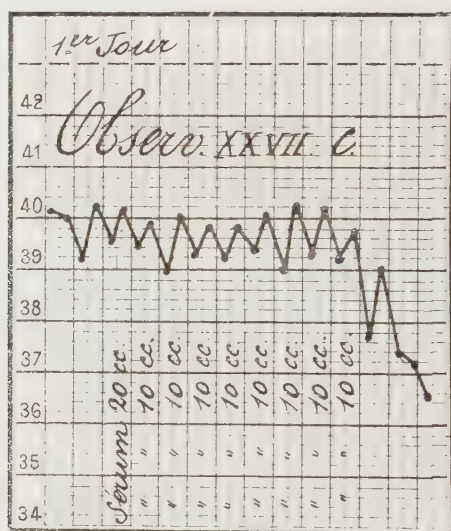
Hémoculture, rien ne pousse; recherche du spirille et de l'hématozoaire, négative.

1<sup>re</sup> injection de 20 cent. cubes de sérum, le 7 avril (2<sup>e</sup> jour de la maladie). Injections de 10 cent. cubes, puis 5 cent. cubes les jours suivants jusqu'au 16 avril. La maladie évolue d'une façon très bénigne. Les symptômes généraux s'atténuent peu à peu; il n'y a ni stupeur, ni délire; la langue reste constamment bonne et humide; le poulx et le cœur sont énergiques; les urines dépassent rapidement 3 litres. La température commence à osciller dès le début du traitement et baisse peu à peu.

La défervescence survient enfin le 17 avril, au 12<sup>e</sup> jour de la maladie, et le malade entre en convalescence. Aucune complication. (*Courbe 39.*)

OBSERVATION XXVII. — C..., dix-neuf ans, matelot aide-infirmier à l'Hôpital complémentaire n° 2. Vacciné contre la fièvre typhoïde. A été porteur de poux.

Entre à l'hôpital le 12 avril 1916, au troisième jour d'un typhus grave, avec



COURBE 40.

symptômes généraux très accusés et exanthème abondant généralisé à tout le tégument. Le poulx est petit, rapide (106); les urines, de moyenne abondance (1.600 gr.), sont très chargées. Il y a de l'insomnie persistante depuis le début de la maladie avec un peu d'excitation et une céphalée frontale vive.

Hémoculture, rien ne pousse; recherche du spirille et de l'hématozoaire, négative.

On pratique, le jour même de l'entrée à l'hôpital, une première injection de 20 cent. cubes de sérum (3<sup>e</sup> jour de la maladie). Injections de 10 cent. cubes les jours suivants jusqu'au 20 avril.

La maladie évolue d'une façon très bénigne. Dès les premières injections,

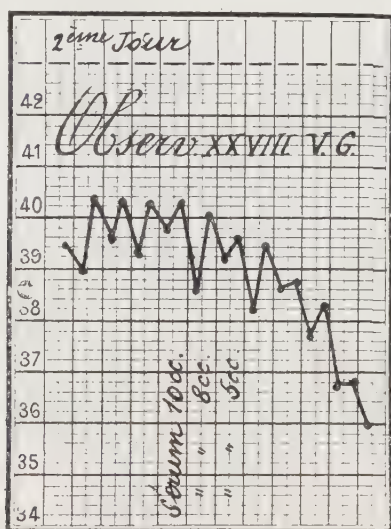


l'état général s'améliore, le sommeil revient, la céphalée disparaît; le poulx et le cœur restent bons; les urines atteignent rapidement 2, puis 3 litres. La langue reste humide, à peine saburrale. Il n'y a pas de symptômes nerveux. La température oscille constamment sans plateau, de 1° chaque jour. La défervescence survient enfin le 21 avril, au 12<sup>e</sup> jour de la maladie (37°8) et se poursuit les jours suivants. Le malade entre en convalescence et n'a présenté aucune complication. (*Courbe 40.*)

OBSERVATION XXVIII. — V... J..., vingt-neuf ans, soldat serbe; non vacciné contre la fièvre typhoïde.

Entre à l'hôpital le 26 mars, malade depuis la veille. Début brusque avec céphalée frontale, constipation, insomnie. Pas de symptômes abdominaux; rate percutable, non hypertrophiée.

Le 23 mars, apparition d'un exanthème très abondant généralisé. Légère



COURBE 41.

injection conjonctivale, stupeur. Séro-diagnostic négatif à l'Eberth et aux paratyphiques. Recherche du spirille et de l'hématozoaire, négative.

Le 30 mars, l'état du malade s'est aggravé et inspire de vives inquiétudes : stupeur profonde avec subdélire, insomnie persistante, poulx petit, rapide, mal frappé, cœur embryocardique; la langue est sèche, rôtie, ataxique, selles et urines involontaires. Le malade ne répond pas aux questions posées et semble dans le coma. Température, 40°2. L'éruption, extrêmement abondante, est nettement pétéchiale.

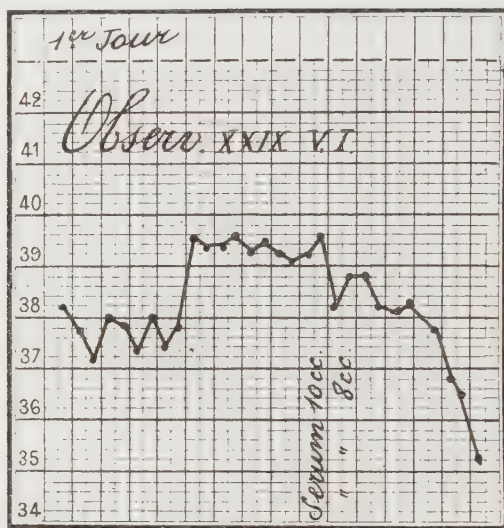
On pratique, le 30 mars, une première injection de 10 cent. cubes de sérum d'âne.

Le lendemain, chute de la température de près de 2° : 38°6; l'état général est sensiblement amélioré; le malade a repris connaissance; il a un peu dormi la nuit et se sent mieux. Le poulx et le cœur sont meilleurs. La tem-

pérature se relève le soir (40°). 2<sup>e</sup> injection de 8 cent. cubes le 31 au soir, sans modifications appréciables : 3<sup>e</sup> injection de 5 cent. cubes le 1<sup>er</sup> avril. Le lendemain, nouvelle chute de la température (38°8) avec amélioration considérable de l'état général.

Il n'est plus fait de nouvelle injection et le malade entre en convalescence ; défervescence au 10<sup>e</sup> jour. Pas de complications. (*Courbe 41.*)

OBSERVATION XXIX. — V... I..., trente-trois ans, soldat serbe. Non vacciné contre la fièvre typhoïde. Entre à l'hôpital le 28 mars, au 7<sup>e</sup> jour d'un typhus d'allures graves, avec symptômes généraux très accusés et éruption extrêmement abondante.



COURBE 42.

Séro-diagnostic négatif ; hémoculture, rien ne pousse ; recherche du spirille et de l'hématozoaire négative.

Le 31 mars (10<sup>e</sup> jour de la maladie), l'état du malade semble désespéré ; il est dans un semi-coma et ne répond pas aux questions posées. La température, en plateau depuis cinq jours sans oscillations, s'élève peu à peu. La langue est sèche, rôtie, ataxique. Le poulx est petit, rapide, à 130. Dyspnée intense : 40. L'éruption est franchement pétéchiale.

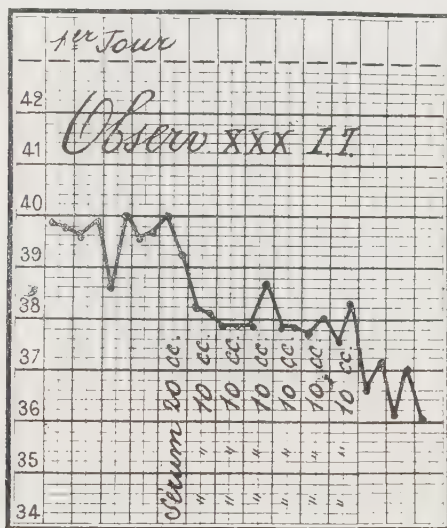
On pratique, le 31 mars au soir, une injection de 10 cent. cubes de sérum d'âne. Le lendemain, chute brusque de la température : 38°2. L'état général est considérablement amélioré. La température se relève un peu le soir (38°8).

2<sup>e</sup> injection de 8 cent. cubes le 1<sup>er</sup> avril au soir. A partir de ce moment, la défervescence se poursuit régulièrement et le malade entre en convalescence (défervescence au 11<sup>e</sup> jour). Pas de complications. (*Courbe 42.*)

OBSERVATION XXX. — L... T..., vingt-cinq ans, soldat serbe. Vacciné contre la fièvre typhoïde. A été porteur de poux.

Cet homme, en traitement à l'hôpital depuis le 13 mars 1916 pour blessure légère, est pris brusquement, le 2 avril, de fièvre avec céphalée, constipation, insomnie. Apparition les jours suivants d'un exanthème généralisé, très abondant avec injection conjonctivale. L'état typhique est très prononcé. La température, après un crochet le 3<sup>e</sup> jour, est en ascension continue, sans oscillations et atteint 40° le 6 avril. Le pouls est mauvais, très rapide. Les bruits du cœur sont assourdis, les urines sont rares.

Hémoculture, rien ne pousse; recherche du spirille et de l'hématozoaire, négative.



COURBE 43.

On pratique le 6 avril (5<sup>e</sup> jour de la maladie) une première injection de 20 cent. cubes de sérum (sérum de cheval), qui est suivie d'une chute brusque de la température, de 40° à 38°2, avec amélioration considérable de l'état général.

La température se maintenant aux environs de 38°, on poursuit les injections de sérum à la dose quotidienne de 10 cent. cubes jusqu'au 10 avril, date à laquelle le malade entre définitivement en convalescence (11<sup>e</sup> jour de la maladie). Pas de complications. (Courbe 43.)

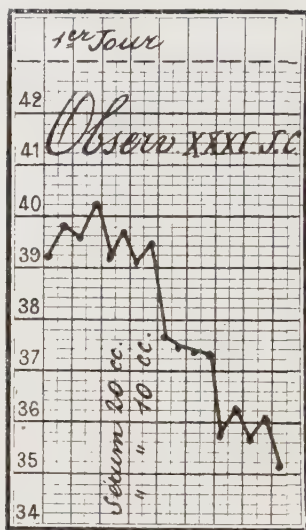
OBSERVATION XXXI. — Y... C..., vingt-quatre ans, soldat serbe. Non vacciné contre la fièvre typhoïde. A été porteur de poux.

Cet homme est atteint depuis le 7 avril d'un typhus sévère avec état typhique assez prononcé et exanthème discret sur le tronc; léger érythème buccal; constipation; injection conjonctivale; fièvre continue au-dessus de 39°.

On pratique, le 9 avril, au troisième jour de la maladie, une 1<sup>re</sup> injection de 20 cent. cubes de sérum (sérum de cheval); 2<sup>e</sup> injection de 10 cent. cubes le 10 avril.

Hémoculture, rien ne pousse; recherche du spirille et de l'hématozoaire, négative.

Le lendemain, chute brusque de la température qui tombe à 37°7, avec amélioration considérable de tous les symptômes. Il n'est plus fait de nou-



COURBE 44.

velles injections; la défervescence se poursuit les jours suivants et le malade entre en convalescence (défervescence au 5<sup>e</sup> jour). Pas de complications. (Courbe 44.)

**E. — Observations du D<sup>r</sup> H. Poirson,**  
**médecin de l'Hôpital de Medjez-el-Bab** (Seconde série de cas).

OBSERVATION VI (Typhus exanthématique de gravité moyenne). — Aziza-bent-Attab-ben-Ammar, sept ans. *Mère morte il y a 19 jours du typhus exanthématique.* (Cette femme est décédée en arrivant à l'hôpital; je n'ai même pas eu le temps de lui faire une injection de sérum; elle était au 12<sup>e</sup> jour de sa maladie.)

Malade depuis 8 jours; a commencé par présenter céphalée, diarrhée, fièvre continue.

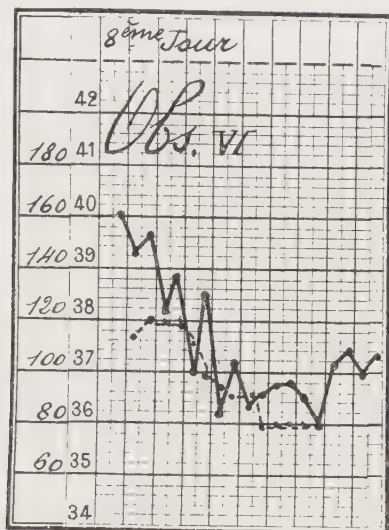
La langue est humide, blanchâtre. Éruption caractéristique sur la poitrine, le tiers supérieur des bras aux faces antérieure et externe. Lucidité complète; pas d'abattement. Pas de congestion du foie; rate un peu douloureuse à la pression. Injection conjonctivale assez prononcée dans les angles internes. Signes de la ventouse et de la langue positifs. Le pouls, à 114, est régulier, ample, égal. La malade boit très volontiers. Le pronostic, au 9<sup>e</sup> jour de la maladie, est bon. Injection de 10 cent. cubes de sérum anti-



exanthématique. Dès le 9<sup>e</sup> jour, la malade fait sa défervescence d'une façon très régulière.

Après l'injection, il n'y eut ni réaction locale, ni générale. (*Courbe 45.*)

Il est permis de dire que, dans ce cas, le sérum a écourté la durée de la maladie.



COURBE 45.

OBSERVATION VII (Typhus exanthématique, forme adynamique). — Attab-ben-Ammar, quarante ans, ouvrier agricole, père de la malade de l'observation VI. Malade depuis 8 jours. Début de la maladie par céphalée, fièvre, constipation, filets de sang dans l'expectoration.

20 avril. — Langue blanche, sèche, couverte de fuliginosités à la pointe et sur les bords. Signe de la langue positif. Injection conjonctivale très prononcée dans les angles internes. Éruption peu abondante sur la poitrine et les faces antérieures des bras. Signe de la ventouse positif. Torpeur très prononcée. Pouls régulier, mais très faible.

Première injection de 10 cent. cubes de sérum; 5 cent. cubes huile camphrée.

21. — Pouls toujours faible. Langue très sèche. L'abattement est moins prononcé, le malade déglutit lentement les boissons avec toute connaissance. Deuxième injection : 20 cent. cubes de sérum; 10 cent. cubes huile camphrée. Un lavage d'intestin.

22. — Le pouls est franchement meilleur que la veille, facilement perceptible, à 120 au lieu de 130. Le malade est plus éveillé, il suit ce qui se passe autour de lui. Langue sèche, mais rouge.

23. — Le pouls diminue toujours de fréquence; mais, si la température reste stationnaire, le pronostic devient cependant meilleur; la langue commence à se nettoyer; le malade se lave lui-même la bouche, répond très bien aux questions, demande quand il sera guéri; les urines sont claires,



# LA TEMPÉRATURE OPTIMALE D'UNE DIASTASE EST-ELLE INDÉPENDANTE DE LA CONCENTRATION DU MILIEU EN SUBSTRAT ET EN FERMENT ?

par ARTHUR COMPTON.

(Imperial Cancer Research Fund, Londres.)

Dans un récent mémoire (1) nous avons montré que la température optimale de l'activité d'une *salicinase* d'amandes douces donnée (2) était indépendante de la concentration du milieu en substrat d'une part, en diastase d'autre part, *pourvu que l'action fermentaire se soit exercée dans tous les cas pendant le même temps* (3). Sommes-nous là en face d'un cas particulier, ou nous trouvons-nous en présence d'un phénomène général dans le domaine diastasique ?

Telle est la question que nous nous sommes posée et que nous avons pensé résoudre en nous adressant à d'autres diastases.

En étudiant la *maltase* de l'*Aspergillus orizæ* (takadiastase) nous avons vu qu'elle se comportait aussi à cet égard comme la *salicinase*. Ce sont ces expériences que nous allons décrire dans la note actuelle.

Notre maltose était du maltose (de Kahlbaum) purifié par

(1) ARTHUR COMPTON, *Proc. Roy. Soc., B.* 87, 1914, p. 245; *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXVIII, 1914, p. 866.

(2) Pour la variation, d'une préparation à l'autre, de la température optimale de la *salicinase* d'amandes douces, voir ARTHUR COMPTON, *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXVIII, 1914, p. 878.

(3) Pour la variation de la température optimale d'une diastase suivant la durée de l'action diastasique, voir GABRIEL BERTRAND et ARTHUR COMPTON, *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, t. CLII, 1911, p. 1518; *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXVI, 1912, p. 161.

traitement au noir animal et recristallisations répétées dans l'eau redistillée, suivant la méthode usitée dans son laboratoire par Gabriel Bertrand. Les cristaux obtenus étaient débarrassés de l'eau mère par passage à la presse hydraulique entre plusieurs couches de toile de lin sèche et propre ne contenant ni matière minérale ni amidon. La masse, blanche et dure au sortir de la presse, était pulvérisée, puis desséchée dans le vide sulfurique pendant une semaine. On obtient ainsi du maltose très pur contenant une molécule d'eau de cristallisation  $C^{12}H^{23}O^{11} + H^2O$ , dont le pouvoir rotatoire était  $[\alpha]_D^{20} = +130^{\circ},4$  et dont le pouvoir réducteur (rapporté au maltose anhydre) correspondait exactement à la valeur indiquée par Gabriel Bertrand (1).

\*  
\* \*

1° *La température optimale est indépendante de la concentration en substrat.* Ce fait résulte de l'expérience suivante : On prépare la solution diastasique en faisant macérer pendant une demi-heure à la température ordinaire la poudre diastasique dans l'eau pure à raison de 40 milligrammes par centimètre cube.

Dans quatre séries de huit tubes à essai en verre d'Iéna, soigneusement lavés et desséchés, on introduit respectivement 360, 180, 90 et 60 milligrammes de maltose hydraté dissous dans 4 cent. cubes d'eau, et 4 cent. cube de la solution diastasique précédente. La concentration en maltose se trouve être ainsi de M/5, M/10, M/20 et M/90 respectivement.

Les tubes bouchés au liège avaient été au préalable répartis dans huit étuves convenablement réglées. Après seize heures d'action on retire les tubes, on arrête l'action diastasique par chauffage à 100 degrés, on refroidit et on dilue le contenu avec de l'eau distillée jusqu'à correspondre initialement à 36 milligrammes de maltose pour 20 cent. cubes. On titre alors suivant la méthode de Gabriel Bertrand (2) le pouvoir réducteur sur 20 cent. cubes.

(1) *Bull. Soc. Chim.*, 3<sup>e</sup> série, t. XXXV, p. 1285, 1906.

(2) *Loc. cit.*



Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau I.

Tableau I.

TEMPÉRATURES EXTRÊMES de chaque expérience	MALTOSE HYDROLYSÉ P. 100 avec les concentrations moléculaires en substrat suivantes :			
	M/5	M/10	M/20	M/30
17 <sup>o</sup> ,0 . . . .	4,9	—	—	24,0
17,2 - 17,0 . . . .	—	5,9	—	—
25,0 . . . .	—	14,2	—	—
25,3 - 23,5 . . . .	8,6	—	—	45,0
27,0 . . . .	—	—	32,8	—
34,3 - 34,4 . . . .	—	31,2	—	—
34,5 . . . .	18,3	—	—	65,2
35,0 - 35,1 . . . .	—	—	50,9	—
41,0 . . . .	—	—	70,0	—
42,4 . . . .	28,2	—	—	78,5
42,5 - 42,4 . . . .	—	45,0	—	—
47,0 . . . .	37,5	55,6	80,3	87,3
49,5 - 49,6 . . . .	—	52,5	—	—
49,5 - 50,0 . . . .	34,3	—	—	83,8
50,0 . . . .	—	—	73,4	—
51,5 - 52,0 . . . .	—	—	61,9	—
52,2 . . . .	31,2	—	—	60,3
52,2 - 52,4 . . . .	—	39,1	—	—
53,3 - 53,2 . . . .	—	—	46,4	—
54,5 - 55,2 . . . .	—	19,7	—	—
55,5 - 56,4 . . . .	22,5	—	—	40,6

En portant en abscisses la température, en ordonnées le maltose hydrolysé, ces chiffres nous permettent de tracer les courbes de la figure 1 (voir page 500).

Un simple examen de cette figure montre que la température optimale est nettement la même,  $+ 47$  degrés, pour toutes les

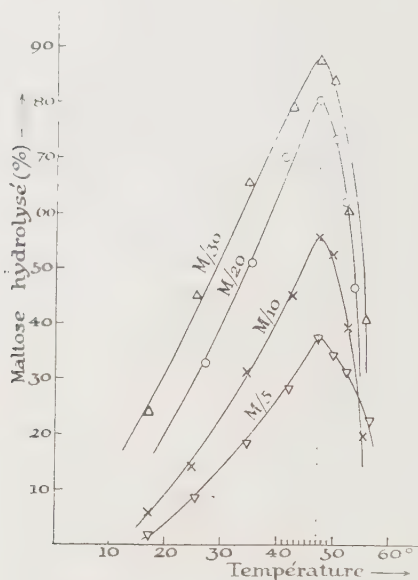


Fig 1 { Concentrations en substrat  $M/5$  à  $M/30$ .  
Concentration en diastase  $2 \times 10^{-4}$  à  $9 \times 10^{-4}$  gr. par cent. cube

courbes. Elle est donc indépendante de la concentration du substrat.

2° *La température optimale est indépendante de la concentration en diastase.* Ce fait résulte des expériences suivantes. Des tubes à essai contenant 90 milligrammes de maltose dissous dans 4 cent. cubes d'eau sont additionnés d'un centimètre cube de solution diastasique renfermant suivant la série : 1, 3, 6 ou 10 milligrammes de poudre de diastase par centimètre cube. On a ainsi dans les tubes une concentration en substrat de  $M/20$  et une concentration en diastase variant de  $2 \times 10^{-4}$  à  $20 \times 10^{-4}$  gr. par cent. cube.

De même que précédemment, on arrête l'action au bout de 16 heures et l'on procède au dosage.

Les résultats ainsi obtenus sont consignés dans le tableau II.

Tableau II.

TEMPÉRATURES EXTRÊMES de chaque expérience	MALTOSE HYDROLYSÉ p. 100 avec les concentrations diastasiques gr./cm <sup>3</sup> suivantes :			
	$2 \times 10^{-1}$	$6 \times 10^{-1}$	$12 \times 10^{-1}$	$20 \times 10^{-1}$
17°,3-17°,5 . . . .	—	—	7,2	
23,0 . . . .	—	7,2		
27,0 . . . .	—	—	—	32,8
27,3-27,5 . . . .	7,2	—	25,4	
27,8-27,9 . . . .	—	12,8		
34,3 . . . .	—	—	32,8	
34,5-34,6 . . . .	11,4			
34,5-34,6 . . . .	—	21,1		
35,0-35,1 . . . .	—	—	—	50,9
41,0 . . . .	—	—	—	70,0
41,8 . . . .	—	28,2		
42,4-42,5 . . . .	16,9	—	57,1	
47,0 . . . .	21,1	32,8	63,5	80,3
49,7-49,6 . . . .	—	28,2		
49,8-49,9 . . . .	—	—	54,1	
49,7-50,0 . . . .	16,9	—	—	
50,0 . . . .	—	—	—	73,4
51,5-52,0 . . . .	—	—	—	61,9
52,0 . . . .	—	21,1		
52,3-52,4 . . . .	12,8			
53,3-53,2 . . . .	—	—	—	46,4
54,0 . . . .	—	15,5		
55,2-55,0 . . . .	4,5			
55,2 . . . .	—	—	16,9	

Ces chiffres permettent de tracer les courbes de la figure 2 (voir page 502).

Nous voyons ici encore que l'optimum de température est

le même,  $+47$  degrés, pour toutes les courbes du réseau.

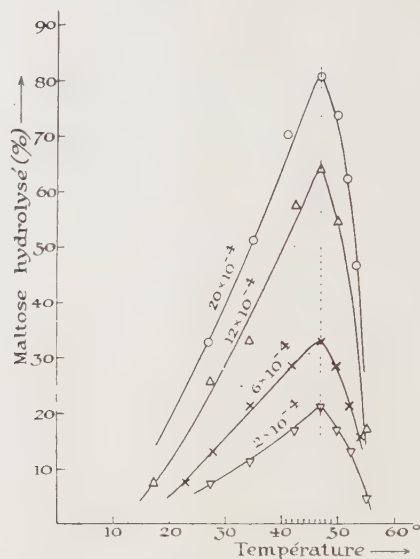


Fig 2. (Concentration en substrat  $M/20$ .  
(Concentrations en diastase  $2 \times 10^{-4}$   
à  $20 \times 10^{-4}$  g/cm<sup>3</sup>.)

Il est donc indépendant de la concentration en diastase.

En résumé, pour la préparation étudiée de *maltase* d'*Aspergillus orizæ* comme pour la *salicinase* d'amandes douces, la température optimale est indépendante de la concentration en substrat et de la concentration en diastase.

Ceci à notre avis présente un intérêt théorique et pratique. Si le fait est général, comme nous sommes disposé à le croire, la température optimale de l'action diastasique prend une signification pratique importante du fait qu'elle est indépendante d'un certain nombre de facteurs. Il est inutile, par exemple, de fixer la concentration du substrat pour définir l'optimum de température du dédoublement diastasique. La concentration du substrat n'intervenant pas, la concentration moléculaire ne joue aucun rôle dans l'optimum; il en résulte qu'on n'a pas à se préoccuper à cet égard du poids moléculaire du substrat, grandeur qui nous est souvent inconnue, comme dans le cas du glycogène, de l'amidon, des matières protéiques.

Le Gérant : G. MASSON.



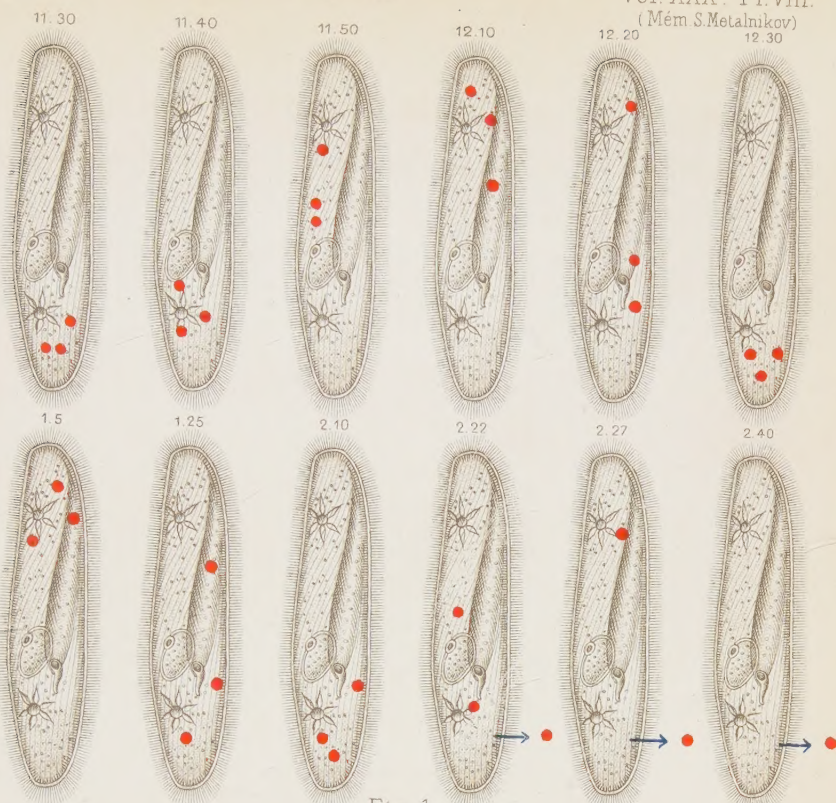


Fig. 1.

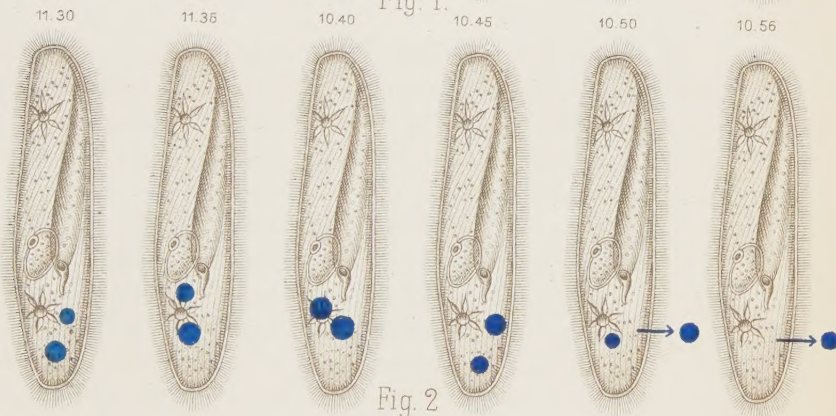


Fig. 2.



Fig. 3.





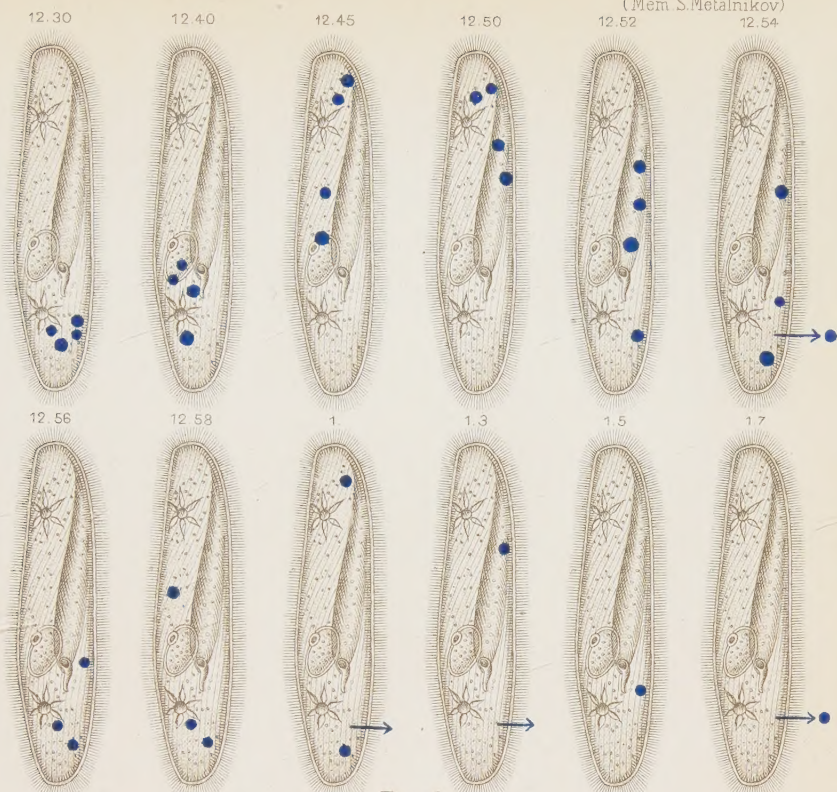


Fig. 4.

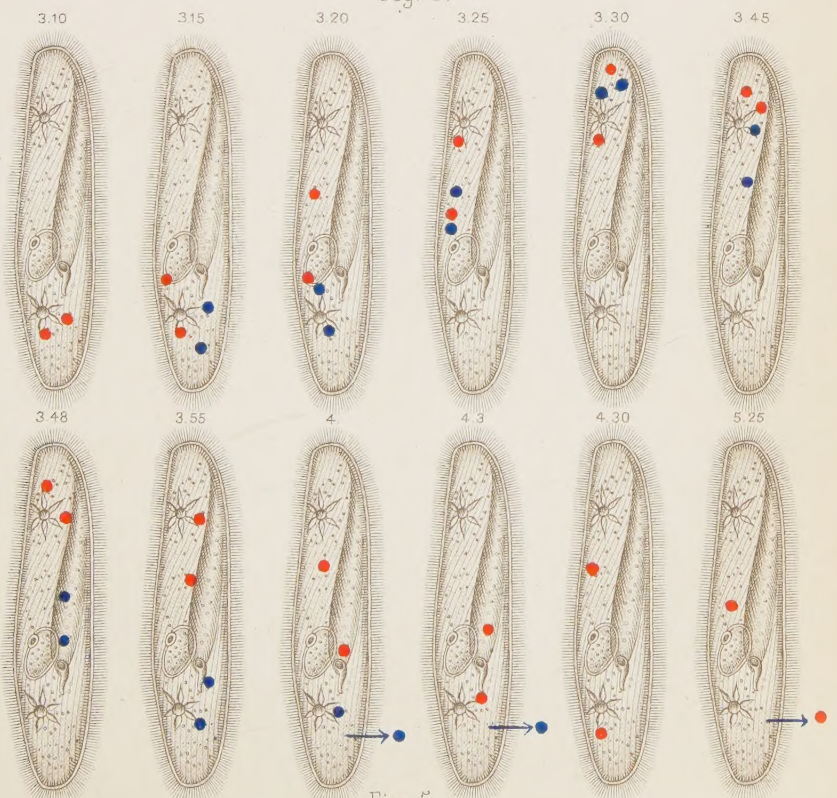


Fig. 5

